Amsterdam
Lane Medical Library

Over de Prognose van Miliairtuberculose

DOOR

M. DE BRUIN

Over de Prognose van Miliairtuberculose

OVER DE PROGNOSE VAN MILIAIRTUBERCULOSE

PROEFSCHRIFT TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN DOCTOR IN DE GENEESKUNDE AAN DE UNIVERSITEIT VAN AMSTERDAM, OP GEZAG VAN DEN RECTOR-MAGNIFICUS, Dr P. RUITINGA, HOOGLEERAAR IN DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE, IN HET OPENBAAR TE VERDEDIGEN IN DE AULA DER UNIVERSITEIT OP MAANDAG 28 JUNI 1926 DES NAMIDDAGS TE $4\frac{1}{2}$ UUR

DOOR

MAURITS DE BRUIN

GEBOREN TE LEEUWARDEN

H. J. PARIS

AMSTERDAM — MCMXXVI

AAN MIJN OUDERS
AAN MIJN AANSTAANDE VROUW
EN SCHOONOUDERS

Het verschijnen van deze klinische studie biedt mij een gunstige gelegenheid U, Hoogleeraren en Docenten der medische en natuurphilosophische faculteiten der Amsterdamsche Universiteit mijn grooten dank voor het genoten onderwijs te betuigen.

Hooggeleerde DE BRUIN, hooggeachte Promotor, U breng ik in de eerste plaats dank voor de gelegenheid die Gij mij geboden hebt, dit proefschrift onder Uw leiding te bewerken en den steun dien Gij mij daarbij hebt verleend. Maar bovenal ben ik U veel dank verschuldigd voor alles wat ik van U geleerd heb in de jaren dat ik Uw assistent heb mogen zijn. Uw groote klinische ervaring en scherpe kritische zin maken het tot een buitengewoon voorrecht door U in de kindergeneeskunde te worden opgeleid. Zij zullen zeker een grooten invloed op mijn verdere medische ontwikkeling blijven uitoefenen. Ook de aangename en prettige wijze waarop Gij met Uw assistenten pleegt om te gaan heb ik steeds ten zeerste gewaardeerd.

Zeergeleerde KORTEWEG, U breng ik hier gaarne mijn oprechten dank voor de belangstelling die Gij in mijn werk getoond hebt en den steun dien ik van U heb mogen ontvangen.

Zeergeleerde HEILBRON, voor de hulp, die Gij mij bij de bewerking van het röntgenologische gedeelte van mijn proefschrift hebt verleend ben ik U zeer erkentelijk.

Ik wil zeker niet nalaten ook U, zeer geleerde MARSMAN hier ter plaatse mijn hartelijken dank te betuigen voor de belangstelling waarmee Gij mijn werk hebt gevolgd en de moeite, die Gij U hierbij vaak hebt getroost.

Ten slotte dank ik allen, die mij op eenigerlei wijze bij de vervaardiging van dit proefschrift behulpzaam zijn geweest.

INHOUD

Bldz.

HOOFDSTUK I 1

Inleiding en Algemeene Beschouwingen

HOOFDSTUK II 16

De Röntgenologische Diagnostiek bij Miliairtuberculose der Longen

HOOFDSTUK III 32

Bespreking van de Gevallen van Genezen Miliairtuberculose uit de Literatuur

HOOFDSTUK IV 77

Eigen Waarnemingen

HOOFDSTUK V. 92

Slotbeschouwingen

LITERATUURLIJST. 107

HOOFDSTUK I

Inleiding en Algemeene Beschouwingen

Het *klinische* ziektebeeld der acute gegeneraliseerde miliairtuberculose omvat een groep van verschijnselen, die, indien zij alle aanwezig zijn, de diagnose met groote waarschijnlijkheid laten stellen. Steunende op de ervaring neemt men algemeen aan, dat de afloop dezer ziekte doodelijk is. In die gevallen, waar de diagnose klinisch gesteld wordt en genezing toch volgt, neigt men steeds zeer sterk tot de veronderstelling, dat men zich in de diagnose heeft vergist. Evenwel vindt men in de literatuur van den laatsten tijd nu en dan mededeelingen van genezing van acute miliairtuberculose. Waren deze gevallen tot voor betrekkelijk korten tijd zeer zeldzaam, sinds de invoering van het röntgenonderzoek is hun aantal zoo sterk toegenomen, dat, indien al deze waarnemingen mochten blijken juist te zijn, de acute miliairtbc. veel vaker geneest, dan men tot nu toe heeft aangenomen.

Het doel van dit proefschrift is nu op grond van bestudeering van de desbetreffende literatuur en van eigen waarnemingen, te trachten dit vraagstuk nader tot zijn oplossing te brengen.

Hiervoor is uit den aard der zaak noodig een critische beschouwing van alle in de literatuur bekende gevallen van genezen miliairtbc. Men vindt deze en de beschrijving van eigen waarnemingen in hoofdstuk III en IV.

Het leek mij gewenscht hieraan een hoofdstuk over het röntgenonderzoek te doen voorafgaan, daar de röntgenfoto meestentijds de grootste, zoo niet eenige steun voor de diagnose bleek te zijn.

Bij de algemeene beschouwingen zal ik in hoofdzaak al die klinische en pathologisch-anatomische aanwijzingen bespreken, die voor de geneeslijkheid van miliairtbc. zouden kunnen pleiten.

Wat er uit dit alles voor de prognose van miliairtbc. valt op te maken, zal ten slotte in hoofdstuk V worden samen gevat.

De diagnostische waarde der verschillende klinische verschijnselen bij acute miliairtuberculose

Reeds in den aard der klinische symptomen schuilen groote moeilijkheden voor het stellen eener juiste diagnose. In het kort opgesomd bestaan zij uit:

a. *algemeene verschijnselen*, zooals koorts, subjectief gevoel van ernstig ziek zijn, anorexie, kleine, frequente pols, snelle en sterke vermagering, duidelijke bleekheid.

b. *typheuze verschijnselen*, in hoofdzaak meer of minder sterke sufheid,

c. *meningitische verschijnselen* en, wat voor ons ten slotte van het meeste belang is

d. *verschijnselen van den kant van de longen*: sterke dyspnoe, meer of minder sterke cyanose en by physisch onderzoek der longen in 't geheel geen of in elk geval veel minder afwijkingen, dan men in verband met den graad van dyspnoe verwacht. Men vindt gewoonlijk lage longgrenzen, die niet of slechts weinig bij de ademhaling verschuiven, licht tympanitischen percussietoon met over beide longen diffuus verspreid, crepiteerende en kleinblazige, vochtige reutels. Bij uitzondering vindt men duidelijke verschijnselen van infiltraat.

Afgezien van het feit, dat al deze verschijnselen weinig typisch zijn, ontbreken zij vaak voor een deel of bieden anderszins groote moeilijkheden bij hun duiding. Bijvoorbeeld de *koorts*, die veelal een matig hoog en remitteerend verloop vertoont, kan geheel ontbreken, zooals men dat nog al eens bij oude menschen ziet, terwijl zij daarentegen in andere gevallen het eenige verschijnsel is, dat tot den dood toe aanwezig is, zooals herhaaldelijk door sectie bevestigd werd. Wanneer *chorioideaaltuberkels* aanwezig zijn, zijn zij een steun voor de diagnose, maar ten eerste ontbreken zij vaak en ten tweede kunnen zij, zij het dan ook zelden, met andere afwijkingen verward worden, zooals met septische haardjes, te meer daar het ziektebeeld bij sepsis soms groote gelijkenis met acute miliairtuberculose kan vertoonen (Büchler). Ook de uitkomsten van het onderzoek van het lumbaalvocht brengen vaak niet de gewenschte opheldering, zelfs in gevallen, waar duidelijk

meningistische verschijnselen bestaan. Noch de hooge druk van het overigens heldere vocht, noch de lymphocytose zijn, indien zij al aanwezig zijn, bewijzend. Het spinnewebje, dat in het in rust bewaarde lumbaalvocht optreedt, ziet men soms ook bij andere vormen van meningitis. Het vinden van tuberkelbacillen gelukt lang niet altijd en dikwijls moet men zich tevreden stellen met een enkel rood staafje, wat zeker niet voldoende is.

Eenigszins dieper moet hier worden ingegaan op het voorkomen van de *dyspnoe* en *cyanose*, daar dit de belangrijkste longsymptomen zijn. Ook deze kunnen geheel ontbreken, zelfs in gevallen, waar beide longen zeer dicht bezaaid zijn met tuberkels. Herhaaldelijk vindt men bij de obductie een zeer dichte uitzaaiing in de longen, zonder dat de klinische verschijnselen ook maar in de geringste mate aan een longlijden deden denken. Voor een deel betreft dit gevallen, waar de meningitische verschijnselen het ziektebeeld beheerschen, maar ook zonder deze ziet men het nog al eens. Het röntgenonderzoek heeft deze waarneming overtuigend bevestigd. Men vindt nu en dan bij patienten met vage algemeene klachten een foto van de longen die typisch is voor miliairtuberculose. Ofschoon dus de longen dan reeds vol zitten met tuberkels, treden de cyanose en dyspnoe en ook de andere verschijnselen der miliairtuberculose pas eenige weken later op (Cohn, e. a.). De sectie toont in die gevallen aan, dat er werkelijk acute miliairtuberculose bestond. Daaruit blijkt dus ook weer, dat een dichte miliaire longuitzaaiing, althans eenigen tijd, bestaanbaar is zonder cyanose en dyspnoe.

Hoe is dit te verklaren? Von Recklinghausen meent, dat de interstitieel gelegen tuberkels, hoe groot in aantal ook, niet de oorzaak van de dyspnoe zijn, indien slechts het longweefsel zelf gespaard is. De cyanose en dyspnoe zouden het gevolg zijn van de compliceerende bronchopneumonieën. Afgezien van het feit, dat over het interstitieele ontstaan der tuberkels niet alle schrijvers het eens zijn (o.a. Huebschmann en Arnold spreken het voor het meerendeel der gevallen tegen), treden compliceerende pneumonieën te zelden op, dan dat daaraan het zoo vaak voorkomen van dyspnoe en cyanose kan worden toegeschreven.

Krehl geeft een andere verklaring. De exsudatieve vormen der chronische longtuberculose vertoonen gewoonlijk meer klinische

verschijnselen dan de meer productieve processen. Zoo zijn volgens hem ook de klinische longverschijnselen der acute miliairtuberculose gebonden aan den exsudatieven vorm. Volgens KREHL zou dit verklaard moeten worden door de toxische werking, die bij den exsudatieven vorm van tuberculose veel sterker zou zijn dan bij de productieve processen. Die toxische invloed is een moeilijk te meten grootheid en het is misschien juister een belangrijke rol bij het ontstaan van cyanose en dyspnoe bij den exsudatieven vorm der miliairtuberculose toe te schrijven aan hyperaemie en exsudatie in de alveoli, die om de tuberkels heen gelegen zijn en welke bij den exsudatieven vorm verreweg het sterkst zijn.

Uit het bovenstaande blijkt, dat de diagnose der acute gegeneraliseerde miliairtuberculose, behoudens in gevallen met een typisch ziektebeeld, vaak moeilijk en dikwijls in het geheel niet *klinisch* is te stellen. Hieruit volgt noodzakelijkerwijze een beperking van de kennis der prognose dezer ziekte. Immers, dienaangaande heeft men alleen kunnen vaststellen, *a.* dat er een klassiek ziektebeeld bestaat, dat steeds met den dood eindigt en waarbij bij de sectie een miliaire uitzaaiing over verschillende organen wordt gevonden; *b.* dat er een zeer groote groep van gevallen bestaat met een klinisch niet als een bepaalde ziekte te herkennen symptomencomplex en waarbij autoptisch dezelfde afwijkingen worden gevonden. Hierdoor wordt de mogelijkheid niet uitgesloten, dat onder de vele ziektegevallen, waarbij de verschijnselen gelijken op die van groep *b* (en dat zijn er uit den aard der zaak tallooze) er een meer of minder groot aantal kan bestaan, waar genezing volgt en waaraan even goed een miliaire uitzaaiing van tuberkels over verschillende organen ten grondslag lag. Ook is het theoretisch evenmin ondenkbaar, dat een haematogene miliairtuberculose, waarbij de uitzaaiing grootendeels tot de longen beperkt bleef, geheel zonder duidelijke klinische verschijnselen verloopt.

Ofschoon bovenstaande beschouwingen over de mogelijkheid van genezing eener miliairtuberculose slechts van zuiver theoretischen aard schijnen te zijn, krijgen zij echter voor de praktijk groote beteekenis, indien klinische of pathologisch-anatomische waarnemingen hen komen steunen.

De pathogenese der acute gegeneraliseerde miliairtuberculose

Hierover zijn in den loop der jaren zeer belangrijke vondsten gedaan. De oudste theorie is van BUHL (1856), die aannam, dat van uit een tuberculeuzen kaashaard ergens in het lichaam giftige stoffen worden afgegeven, die in verschillende organen miliaire tuberkels doen ontstaan.

PONFICK wees in 1877 op het veelvuldig voorkomen van tuberculose van den ductus thoracicus bij lijders aan miliairtuberculose. Hij beschouwde deze ductustuberculose als de oorzaak van de miliaire uitzaaiing, omdat nergens anders in het lichaam een tuberculeuze haard kon worden gevonden, die het ontstaan er van voldoende kon verklaren en bovendien de aandoening van den ductus bij uitstek geschikt is om *langs de bloedbaan* een uitzaaiing over het lichaam te veroorzaken.

Verreweg het belangrijkste werk op dit gebied is verricht door CARL WEIGERT, die in een reeks van artikelen, beginnende in 1879, gewezen heeft op het bestaan van vaattuberkels bij acute miliairtbc. Door zijn uitgebreide pathologisch-anatomische onderzoekingen achtte hij bewezen dat de vaattuberkel door de geweldige hoeveelheden tuberculeus materiaal en tuberkelbacillen, die daar van uit op een bepaald oogenblik één keer of meerdere keeren snel achter elkaar aan de bloedbaan worden afgegeven, als de oorzaak der acute miliairtbc. moet worden aangezien. Met de ontdekking van dezen vaattuberkel was meteen de oude hypothese, die vooral door ROKITANSKY en VIRCHOW verdedigd was, dat n.l. de vaatwand door tuberculeuze giftstoffen niet werd aangetast, weerlegd. Volgens WEIGERT is de ductustuberculose bij acute miliairtbc. als regel niet het primaire (zie PONFICK) maar als een der localisaties der uitzaaiing te beschouwen.

Het heeft aan bestrijding der theorie van WEIGERT, die verdedigers vond in SIGG, HANAU, BRASCH, BENDA, SCHMORL, LUBARSCH, HARTWICH e.a., niet ontbroken en ook thans wordt zij, althans in haar geheel niet algemeen aanvaard. Tot de belangrijkste tegenstanders behooren RIBBERT en zijn leerling WILD, en in latere jaren HUEBSCHMANN.

RIBBERT en WILD wijzen allereerst op het feit, dat bij acute

miliairtbc. het vinden van een vaattuberkel lang niet altijd gelukt (volgens WEIGERT in zijn eerste publicaties in 70,8 % der gevallen). Voorts ziet de venetuberkel er bij nauwkeurig onderzoek dikwijls vrij onschuldig uit. Hij is dan glad van oppervlakte, ulcereert niet en bevat betrekkelijk weinig tuberkelbacillen, zoodat men zich moeilijk kan voorstellen, dat hij de oorzaak van de miliaire uitzaaiing is geweest. Volgens RIBBERT en WILD zouden bacillen, die in het bloed circuleeren, op bepaalde plaatsen worden vastgehouden, waar ze zich vermeerderen en zoo via de bloedbaan de miliaire uitzaaiing doen ontstaan. Deze proliferatie stations liggen in hoofdzaak in de capillairen der nieren en in de kleine vaatwandtuberkels in de longen, op het voorkomen waarvan RIBBERT met nadruk wijst. Bovendien zouden de bacillen zich vrij in het bloed kunnen vermeerderen.

RIBBERT heeft in latere jaren (o.a. in 1906) veel van zijn bezwaren tegen de opvatting van WEIGERT laten vallen. Zoo geeft hij b.v. toe, dat vermenigvuldiging van tuberkelbacillen in het bloed niet voorkomt — de sepsis tuberculosa acutissima of typhobacillose van LANDOUZY blijve hier buiten bespreking — en dat ook de vermeerdering van bacillen in de capillairen b.v. van de nieren „sich nicht verallgemeinern lässt". Ook het argument, als zoude de venetuberkel te vaak ontbreken, heeft geen voldoende beteekenis meer, sinds latere onderzoekers aangetoond hebben, dat de venetuberkel bijna steeds gevonden kan worden, indien men maar voldoende lang zoekt. Zoo vond SILBERGLEIT in 1905 bij het zeer uitgebreide materiaal van LUBARSCH in 95 % der gevallen den vaattuberkel wèl en schrijft de ontbrekende 5 % toe aan moeilijkheden der techniek en verwarring van bepaalde vormen van chronische algemeene tuberculose met de overgangen tot de acute miliairtuberculose.

Wel houdt RIBBERT vol, dat de venetuberkel slechts bij uitzondering de werkelijke oorzaak van acute miliairtbc. is, omdat zijn glad oppervlak zonder teekenen van ulceratie en zijn gering aantal bacillen dit als regel te onwaarschijnlijk maken. Hij ziet nog steeds de meest voorkomende oorzaak van acute miliairtbc. in de kleine tuberkels van den vaatwand, die voornamelijk in de longen te vinden zijn en van waaruit de uitzaaiing plaats vindt.

SILBERGLEIT heeft er op gewezen, dat de proliferatie stations van

tuberkelbacillen in den zin van RIBBERT lang niet altijd bij acute miliairtbc. worden gevonden, dat zij voorts de enorme uitzaaiing niet voldoende kunnen verklaren en dat zij tenslotte ook wel gevonden worden zonder acute miliairtbc., zelfs in gevallen, waarbij van haematogene uitbreiding der tuberculose geen sprake is.

Waarin speciaal voor ons het groote belang van de theorie van RIBBERT ligt, is het feit, dat hij den nadruk legt op het *schoksgewijze* ontstaan der acute miliairtuberculose. De hoeveelheden bacillen, die op één keer of snel achter elkaar door zijn intimatuberkels aan de bloedbaan worden afgegeven zijn veel geringer dan die, welke in circulatie gebracht worden vanuit een grooten venetuberkel van WEIGERT, met een breed ulcereerend oppervlak. Meer dan in het systeem van WEIGERT (ofschoon ook daar niet uitgesloten) bestaat er in de opvatting van RIBBERT kans op betrekkelijk geringe uitzaaiingen, die, indien zij zich niet telkens herhalen, heel wel door het lichaam zouden kunnen worden overwonnen.

SILBERGLEIT merkt terecht op, dat RIBBERT het gebied der acute miliairtuberculose te ruim neemt, vooral wanneer hij spreekt over groote en kleine tuberkels en over de verschillende stadia van den tuberkel, die men bijna steeds alle in een en hetzelfde geval van miliairtuberculose aantreft. Veel meer moet een groot deel van deze gevallen gerekend worden tot de chronische algemeene tuberculose.

KORTEWEG heeft aan de hand van een vrij uitgebreid pathologisch-anatomisch materiaal aangetoond, dat behoudens den invloed van de anatomische verhoudingen der verschillende organen de tuberkels in het algemeen over het geheele lichaam juist een zeer groote gelijkenis vertoonen, zoodat men mag spreken van het *karakter* van den tuberkel bij een bepaalde sectie. Een zóó groote afwisseling in bouw van de tuberkels in verschillende organen en zelfs in een enkel orgaan als waarvan RIBBERT spreekt, komt zeker in verreweg het meerendeel der gevallen niet voor.

HUEBSCHMANN heeft zich in 1922 aangesloten bij hen, die den venetuberkel van WEIGERT niet beschouwen als de eenige, of ook maar belangrijkste oorzaak voor het ontstaan der acute miliairtuberculose. Hij acht het waarschijnlijk, dat de venetuberkel niet het primaire is, maar eerst tijdens de miliairtuberculose ontstaat,

zooals MARCHAND dit reeds vroeger aannam voor de kleine haardjes in de aorta intima. Juist het feit, dat WEIGERT nooit een venehaard vond of er bestond tevens miliairtuberculose, wijst volgens HUEBSCHMANN in deze richting. Het zou zeer nuttig zijn, wil men de juiste rol van den venetuberkel kennen, om ook bij andere vormen van tuberculose stelselmatig even ijverig naar venetuberkels te zoeken als dat bij miliairtuberculose gebruikelijk is.

HUEBSCHMANN wijst er op, dat bij volwassenen miliairtuberculose als regel slechts ontstaat bij individuen die geen andere tuberculeuze afwijkingen vertoonen dan een zoo goed als totaal genezen ouden haard ergens in het lichaam („Ausschliessungsverhältnis").

Bovendien wordt de venetuberkel vaak gevonden op plaatsen, waar buiten het vat niet, zooals men verwachten zou, een groote kaashaard aanwezig is. Slechts bij zeer jonge kinderen bestaat er geen verband tusschen het ontstaan van miliairtuberculose en het ontwikkelingsstadium der overige tuberculeuze processen van het individu; zij komt zoowel bij lichte als bij zware vormen voor. Dit alles wijst er op, dat nog andere factoren het ontstaan der acute miliairtuberculose bepalen.

Het blijkt, dat bij volwassenen miliairtuberculose ontstaat in het 3e stadium van RANKE en bij jonge kinderen in het 2e stadium.

Het ontstaan van acute miliairtbc. houdt dus zeer nauw verband met de immuunbiologische verhoudingen van het betrokken individu, zij treedt dus op òf bij afwezigheid van den specifieken weerstand „Durchseuchungswiderstand" zooals bij kinderen, òf, bij doorbreking van den weerstand, zooals bij volwassenen.

De *dispositie* is dus een der belangrijkste factoren, die over het ontstaan van acute miliairtbc. beslissen. Zij valt uiteen in twee componenten:

a. *de algemeene dispositie* (algemeene toestand van het individu, doorgemaakte niet-tuberculeuze ziekten, zwangerschap enz.);

b. *de specifieke weerstand*; deze hangt af van den aard der overige tuberculeuze afwijkingen. Hij kan worden verbroken zoowel door specifieke als niet-specifieke oorzaken.

Als voorbeeld van het eerste is b.v. het ontstaan van acute miliairtbc. in aansluiting aan inspuitingen met tuberculine te verklaren.

Volgens HUEBSCHMANN speelt het reticulo-endotheliale systeem, dat een zoo groot aandeel heeft in de vorming van specifiek tuberculeus weefsel, een belangrijke rol bij het ontstaan der acute miliairtbc. „Immuniteit der endotheliën" belet haar ontstaan, ondanks de veelvuldige bacillaemie. Wordt deze immuniteit verbroken, dan beginnen de endotheliën der kleine vaten en capillairen te woekeren en vormen tuberkels of staan den bacillen den doorgang toe, waardoor in de omgeving der vaatjes tuberkels ontstaan. *Zoo ontstaan ook de venetuberkels van* WEIGERT. Zij zijn dus gecoördineerd aan de miliairtuberculose en niet haar oorzaak. HUEBSCHMANN vermoedt, dat de bacillen zich dan inderdaad in het bloed kunnen vermeerderen en verklaart zóó de groote overstrooming van bacillen over alle organen die WEIGERT toeschreef aan de ulceratie van den venetuberkel. Komt het tot deze doorbreking van den weerstand, dan spreekt LIEBERMEISTER van „Umstimmung" van het organisme.

Uit het bovenstaande is voldoende gebleken, dat ons inzicht in het ontstaan der acute haematogene miliairtuberculose nog verre van volkomen is. Vooral de onderzoekingen en opvattingen van HUEBSCHMANN lijken mij van het grootste belang te zijn, daar het vermoedelijk mogelijk zal blijken door bestudeering der immuunbiologische verhoudingen in verband met de pathologische anatomie de oplossing van dit vraagstuk naderbij te komen.

Voor onze studie is het van veel gewicht, dat uit geen der verklaringen van de ontstaanswijze der acute miliairtuberculose de absolute doodelijkheid dezer ziekte volgt. In de oude leer van WEIGERT is het wel zeer waarschijnlijk, dat de in het lumen van het vat los hangende, ulcereerende venetuberkel, die steeds doorgaat met het afgeven van groote hoeveelheden bacillen aan de bloedbaan, tot den dood zal voeren, alhoewel ook dit niet geheel zeker is. Geheel anders staat het met die opvattingen, waarbij den venetuberkel geen of slechts een ondergeschikte rol wordt toegekend. Zoowel in de theorie van RIBBERT, waar vele en daarbij minder dichte uitzaaiingen op den voorgrond treden, als in die van HUEBSCHMANN, waar de immuunbiologische verhoudingen alles beheerschen en waar tevens sprake is van uitzaaiingen op verschillende tijden, kan men nergens iets vinden, waaruit de

absolute doodelijkheid der ziekte zoude volgen. Het is theoretisch niet ondenkbaar, dat matig dichte uitzaaiingen plaats vinden, die sterk genoeg zijn om een positieve röntgenfoto te geven, doch zonder duidelijke klinische verschijnselen verloopen en tenslotte genezen.

Verschijnselen van genezing in anatomischen zin bij acute miliairtuberculose

Korteweg heeft aangetoond, dat het microscopische beeld der afzonderlijke haardjes bij acute miliairtbc. zeer vaak een groote neiging tot genezing doet zien. Deze genezing gaat soms zóó ver, dat men uit het microscopische beeld zou besluiten, dat het individu de uitzaaiing reeds had overwonnen en dat de dood aan een min of meer toevallige complicatie moet worden toegeschreven, waarvoor Korteweg de meningeale tuberculose aansprakelijk stelt. Dit standpunt wordt ook in zekeren zin door Kment, Walter Koch en Wells ingenomen.

De groote neiging tot genezing vindt haar uiting in hoofdzaak in de ontwikkeling van een meer of minder dikken bindweefselkapsel om de tuberculeuze haardjes. Deze bindweefselkapsel treedt op in verreweg het meerendeel der door Korteweg onderzochte gevallen. Haar dikte is als een maat voor de vordering der genezing te beschouwen. Bij de sectie van deze patienten heeft men alle reden te veronderstellen, dat de afwijkingen in de longen, zooals die dan worden gevonden, niet de doodsoorzaak zijn geweest, wat steun vindt in het feit, dat een compliceerende bronchopneumonie of een specifieke meningitis den letalen afloop zonder meer kunnen verklaren. Hieruit volgt, dat indien slechts de complicatie uitblijft, er geen reden bestaat, waarom de patient niet zal voortgaan met het onschadelijk maken der tuberkels en dientengevolge volkomen zal genezen. In principe is daardoor dus de geneeslijkheid der miliairtuberculose niet alleen mogelijk, maar zelfs, gezien de sterke neiging tot ontwikkeling van die afkapselende bindweefsellaag om de tuberkels, in vele gevallen waarschijnlijk.

Het verzet tegen de massa-invasie van tuberkelbacillen bij een acute miliairtuberculose is niet alleen in de minder ernstige vormen der ziekte te merken aan de wijze, waarop door afkapseling met

behulp van bindweefsel de tuberkels tot meer of minder onschuldige vreemde lichamen worden gemaakt, maar komt zelfs tot uiting bij de ernstigste, zuiver exsudatieve vormen. Daar vindt men, zooals ARNOLD en HUEBSCHMANN hebben aangetoond, in de helft der gevallen eigenaardige, nog niet specifieke organisatieprocessen. Deze bevinden zich buiten het eigenlijke gebied der verkaasde knobbeltjes, dus in de naburige, met bijna zuiver cellig exsudaat gevulde alveolen. Het zijn kleine bundels van fijne bindweefselvezels, die volgens ARNOLD en HUEBSCHMANN alleen van den alveolenwand afstammen kunnen en die de neiging vertoonen, zich als een schaal om de tuberkels heen te leggen. Het zijn geheel onspecifieke organisatieprocessen, zonder dat er b.v. epitheloiede cellen bij worden aangetroffen.

Een andere vraag is, hoe men zich het ontstaan van de compliceerende meningitis moet voorstellen; hoe het n.l. komt, dat patienten met een genezende (of zelfs genezen) miliaire uitzaaiing in de longen, aan een specifieke meningitis tenslotte te gronde gaan.

Volgens de nauwkeurige onderzoekingen van KMENT en die van KORTEWEG moet men zich den gang van zaken aldus voorstellen. Het aantal tuberkels, dat bij de haematogene miliaire uitzaaiing over het geheele lichaam, in leptomeninx en plexus chorioidea ontstaat, is in den regel slechts gering. Deze tuberkels vormen nog niet de eigenlijke meningitis tuberculosa. Deze ontstaat eerst *secundair* in bepaalde gevallen vanuit deze weinige haardjes door infectie van het arachnoideale vocht. KMENT spreekt dan ook van een *plexogenen*, een *plexomeningealen* en een *meningealen* vorm der meningitis.

Hoogstwaarschijnlijk zijn de anatomische verhoudingen in de schedelholte aansprakelijk voor het zoo betrekkelijk veelvuldig voorkomen van deze complicatie. Hoe het ook zij, de primaire miliaire uitzaaiing in de meningen kan genezen, haar groot gevaar schuilt echter in het feit, dat vanuit deze haardjes een meningitis kan ontstaan waaraan de patient te gronde gaat.

Uit de boven besproken onderzoekingen blijkt dus, dat in een groot aantal gevallen van acute miliairtuberculose het verzet tegen de massa-invasie van bacillen een groote mate van genezing weet

te bewerken, die soms zoover gaat, dat men uit het microscopische beeld den indruk krijgt, dat de miliaire uitzaaiing in de longen in zeker opzicht is overwonnen. Genezing, soms zelfs met totale resorptie gepaard gaande, van een meer of minder groot aantal miliaire haardjes is overigens iets, dat nog al eens wordt waargenomen. Terloops wijs ik op waarnemingen als van ASKANAZY, die in een verwijderd kropgezwel bij verrassing tuberkels vond en zonder dat er bij den patient duidelijke tuberculeuze verschijnselen aanwezig waren geweest. Het is voorts een algemeen bekend feit, dat men herhaaldelijk bij een, om een of andere reden verrichte laparotomie, duidelijke tuberculeuze veranderingen in de buikholte vindt, b.v. een miliaire uitzaaiing in het peritoneum en dat bij een eenigen tijd later uitgevoerde buikoperatie of bij de sectie, al die tuberkels verdwenen zijn. Deze uitzaaiingen zijn vaak vrij uitgebreid en dicht, zoodat hun betrekkelijk snelle resorptie weer een bewijs is voor de groote genezingskracht van het lichaam bij sommige vormen van miliaire uitzaaiingen.

Wanneer echter een haematogene miliaire uitzaaiing in de longen betrekkelijk vaak zou worden overwonnen, dan verwacht men aan den anderen kant, dat nu en dan bij een sectie afwijkingen worden gevonden, die op genezing van miliairtuberculose wijzen. In de literatuur heb ik nergens een duidelijke en uitvoerige beschrijving kunnen vinden van een groot aantal bindweefselhaardjes (al dan niet resten vertoonende van de oude tuberkels) of een zeer groot aantal kleine kalkhaardjes in de longen, als toevallige vondst bij personen, die aan een geheel andere ziekte waren gestorven. Ook patholoog-anatomen met zeer groote ervaring, deelden mij mede, nooit iets dergelijks te hebben waargenomen. Ik kon slechts enkele, niet volledige mededeelingen dienaangaande vinden van HEINEKE, SKAVLEM en KENNON DUNHAM.

Men moet echter ook de mogelijkheid onder de oogen zien, dat een uitzaaiing van miliaire tuberkels geheel geresorbeerd wordt. Reeds VIRCHOW deelde in 1885 mede, dat, al blijft het uitzondering, er gevallen zijn, waarbij tuberkels, na vettige degeneratie totaal verdwijnen, wat in 1887 door ZIEGLER voor de longen werd bevestigd.

GARDNER heeft eenige jaren geleden hier nog weer eens de aan-

dacht op gevestigd (1922). Op de totale resorptie van een miliaire uitzaaiing over het peritoneum werd reeds op de vorige bladzijde gewezen.

Tenslotte vergete men niet, dat genezing in den vorm van diffuse vermeerdering van bindweefsel in de longen ook mogelijk is. (HUEBSCHMANN en ARNOLD). Dit wordt echter ook bij tal van andere afwijkingen aangetroffen, zoodat het zonder andere aanwijzingen niet als bewijs voor genezen miliairtbc. mag gelden.

Hoe het ook zij, het feit, dat men moet aannemen, dat bij genezing van miliaire uitzaaiingen in de longen in de meeste gevallen algeheele resorptie der tuberkels moet hebben plaats gehad, blijft een zwakke plaats in deze hypothese. Te meer omdat, zooals in hoofdstuk III zal blijken, een vrij groot deel der in de literatuur voorkomende gevallen van genezen miliairtuberculose (als deze tenminste daarvoor werkelijk mogen worden aangezien!) op de foto afwijkingen *blijven* vertoonen die òf door kalkhaardjes òf door bindweefselhaardjes (al dan niet met resten van tuberkels) worden veroorzaakt, welke zeker niet bij een eventueele obductie over het hoofd zouden worden gezien.

De bestudeering van de geneeslijkheid der acute gegeneraliseerde miliairtuberculose is er in de laatste jaren niet gemakkelijker op geworden. Met de uitbreiding der diagnostische hulpmiddelen, in het bijzonder met de invoering van het röntgenologisch onderzoek, zijn twijfelachtige gevallen steeds meer in de besprekingen opgenomen en maar al te dikwijls, ten onrechte, beschouwd als miliairtuberculose, waarbij de grenzen, waarbinnen men alleen van deze ziekte mag spreken, vaak werden overschreden. Men zal toch voor het begrip van acute miliairtuberculose moeten vasthouden aan een zeer dichte, vrij plotseling ontstane uitzaaiing van tuberkels over het lichaam.

Geheel scherp is deze definitie niet. Mede hieraan is het ongetwijfeld toe te schrijven, dat de meening, dat acute miliairtbc. geneeslijk is, te gemakkelijk ingang heeft kunnen vinden.

Daarbij komt nog iets anders. Sinds de onderzoekingen over de immuunbiologische verhoudingen, vooral na de werken van RANKE, steeds grooter rol zijn gaan spelen bij de studie der tuberculose, heeft men in principe steeds een scherpe scheiding gemaakt tusschen haematogene en canaliculaire voortschrijding der tuber-

culose. Terwijl in het 2e stadium van RANKE zoowel haematogene als canaliculaire uitbreiding plaats vindt, ziet men in het 3e stadium van RANKE uitsluitend canaliculaire voortschrijding. Sinds deze en soortgelijke onderzoekingen bemerkt men in de literatuur het streven om alle haematogene vormen van tuberculose als één geheel te beschouwen, in welk gebied de miliairtuberculose een bijzondere plaats inneemt. AMELUNG formuleert dit aldus: „Alle auf dem Blutwege entstandenen disseminierten Lungentuberkulosen sind bei aller Verschiedenheit ihrer klinischen Bilder und ihres Verlaufes biologisch als ein einheitliches Ganzes aufzufassen". En als hij even verder beweert: „In dem oft auffallend geringen klinischen Befund, der bisweilen kaum eine Lungenerkrankung vermuten lässt, steht der Röntgenbefund in deutlichem Gegensatz. Das Bild ist gekennzeichnet durch annäherend gleichmässige Verteilung der einzelnen Fleckschatten und ihre gleichartige Beschaffenheit. Die Miliartuberkulose ist keine durchaus infaust verlaufende Krankheit und es gibt, wie eigene Fälle zeigen, durchaus gutartig verlaufende Formen", dan begrijpt men, dat voor vergissingen en verwarring de weg ruim gebaand is.

Zoo wordt het ook verklaarbaar, dat men, veel meer dan vroeger, juist in de literatuur over miliairtuberculose hoort spreken zoowel van meer of minder dichte, als van zeer geringe uitzaaiingen en verder over aanzienlijke verschillen in de grootte der haarden. In dit verband wijst WALTER KOCH er op, dat bij doorbraak van een tuberculeuzen haard in een bronchus niet alleen de betreffende long, doch ook die van de andere zijde snel, *endogeen-bronchogeen* kan worden geinfecteerd en dat daarbij een dichte uitzaaiing kan ontstaan van miliaire haardjes, die vrijwel gelijkmatig over beide longen verdeeld zijn en wel zóó sterk, dat het doet denken aan miliairtuberculose. Ongetwijfeld worden dan ook vele van deze gevallen ten onrechte tot miliairtuberculose gerekend. Ook alleen op deze wijze is het te verklaren, dat b.v. BURNARD en SAYÉ in de fransche literatuur talrijke gevallen van genezen miliairtuberculose hebben vermeld (zie bldz. 54 en volgende) en dat GRAU er alleen reeds 50 opnoemt. VON HECKER en AMELUNG wijzen er dan ook terecht op, dat GRAU tot zijn gevallen ook die rekent, waarbij slechts kleine longgedeelten zijn aangedaan, indien de haardjes slechts gelijkmatig verdeeld en naar vorm en grootte gelijk zijn.

Na dit alles is het duidelijk, dat een critische schifting van alle in de literatuur vermelde gevallen van genezen miliairtuberculose zeer gewenscht is en dat men eerst daarna misschien kan oordeelen of de prognose dezer ziekte niet absoluut infaust moet worden gesteld. Te meer nog daar blijkt, dat in verreweg het meerendeel dezer gevallen er geen typische klinische verschijnselen bestonden en de diagnose slechts op de röntgenfoto gesteld werd. De moeilijkheden, die hieraan verbonden zijn, zullen in het volgende hoofdstuk besproken worden.

HOOFDSTUK II

De Röntgenologische Diagnostiek bij Miliairtuberculose der Longen

De röntgenologische diagnostiek bij miliairtuberculose der longen omvat zoowel het röntgenoscopisch als het röntgenographisch onderzoek.

Bij het röntgenoscopisch onderzoek vindt men een diffusen sluier over beide longen, meestal lage longgrenzen en verminderde beweging van het diaphragma bij de ademhaling en heeft men eenige kans ook meer details in de longen te onderscheiden (Haudek 1910, Stierlin, Chaoul). Deze methode kan echter bij erge zieken bezwaarlijk worden toegepast.

Belangrijker is het röntgenographisch onderzoek. Klieneberger vertoonde de eerste röntgenfoto bij miliairtuberculose in 1908 op het 4e congres van de „Röntgengesellschaft" te Berlijn [1]).

Op hetzelfde congres vertoonden ook Presuhn, Schlayer en Otten soortgelijke foto's, terwijl Assmann, Dietlen en Lorey spoedig volgden.

Men vindt röntgenographisch bij miliairtuberculose in den regel twee belangrijke afwijkingen:

1°. een zeer groot aantal kleine schaduwen,

2°. een algemeenen diffusen sluier over beide longvelden.

ad 1. De schaduwen zijn zeer talrijk, rond, klein (2 à 3 m.M. in doorsnede), regelmatig verspreid over beide longen, vrijwel gelijk in grootte en met zeer geringe neiging tot onderlinge samenvloeiing. Geheel juist is dit echter niet, want zeer dikwijls nemen de vlekjes duidelijk in aantal en grootte af in cranio-caudale richting. Volgens Gräff en Küpferle neemt hun aantal soms ook af in ventro-dorsale richting en van den hilus naar de peripherie.

Het verschil in aantal en grootte der afzonderlijke schaduwen in

[1]) Volgens Lorey is de eerste röntgenfoto van miliairtuberculose afkomstig van Otten en dateert van 1906.

bovenkwabben en onderkwabben der longen beantwoordt volkomen aan de afwijkingen welke het anatomische praeparaat vertoont.

TENDELOO schrijft dit verschil toe aan het feit, dat in de onderkwabben de grootste druk- en volumeschommelingen bestaan. Daardoor is de bewegingsenergie van den lucht-, lymphe- en bloedstroom daar duidelijk grooter dan in de bovenkwabben, waardoor de ontwikkeling der tuberkels daar ter plaatse wordt bevorderd.

HUEBSCHMANN spreekt van een verhoogde dispositie der apicale deelen der longen bij een haematogene uitzaaiing. Tegenover de mechanische verklaring van TENDELOO geeft hij dus meer een biologische verklaring.

GRÄFF en KÜPFERLE wijzen er op, dat de eigenaardige verdeeling der haardjes, zooals zij die beschrijven, niet specifiek is voor de haematogene ontstaanswijze; volgens hen vindt men ze n.l. precies zoo bij een bronchogene uitzaaiing.

Men vergete niet, dat al deze bijzonderheden aangaande de verdeeling der schaduwen slechts kleine details zijn, die bovendien dikwijls ontbreken. Hoofdzaak is de *gelijkmatige* verspreiding over *beide* longen, die het meest typische verschijnsel is van de haematogene miliairtbc. en die in duidelijke tegenstelling staat tot de verspreiding bij andere vormen van tuberculose.

Men tracht tegenwoordig, evenals bij andere vormen van tuberculose, ook bij miliairtbc. op de röntgenfoto den *exsudatieven* vorm van den *productieven* te onderscheiden. Bij den exsudatieven vorm zouden de afzonderlijke haardjes wat vager van begrenzing en minder sterk van schaduw zijn, meer neiging tot conflueeren vertoonen en vaak iets grooter zijn dan bij den productieven vorm, terwijl de algemeene sluier (waarover later) sterker zou zijn ontwikkeld. Ook zouden de haardjes onderling meer in afmeting verschillen en wat onregelmatiger gevormd zijn. Ondanks deze kleine variaties blijft in alle gevallen het beeld van de typische stippeling van het geheele longveld behouden (LOREY).

GRÄFF en KÜPFERLE hebben de anatomische vormen van miliairtuberculose in diverse groepen ingedeeld en meenen deze verschillende vormen ook op de röntgenplaat te kunnen onderscheiden. Daartoe vergeleken zij de macroscopische en microscopische praeparaten van talrijke seriecoupes met de daarvan gemaakte foto's. Hun anatomische indeeling luidt:

Ia. *Haematogene gedissemineerde tuberculaire phthisis*, een productieve vorm, ontstaan door uitscheiding van tbc.bacillen in het interstitium vanuit de eindvertakkingen der longarteriën.

Ib. *Haematogene gedissemineerde tuberculair-exsudatieve phthisis.* Deze ontstaat, wanneer bij I*a* secundair een exsudatieve reactie om de tuberkels optreedt.

IIa. *Haematogene gedissemineerde acineus-productieve phthisis.* Deze vorm kan op twee manieren ontstaan, òf doordat de interstitieel gevormde tuberkels eerst uitpuilen en daarna doorbreken in de alveolen, òf doordat de bacillen direct in de alveolen worden uitgescheiden. Het is een productieve, *intraalveolaire* aandoening. Bij een klinisch langzaam verloop kan hier uit ontstaan:

IIb. *haematogene gedissemineerde acineus-nodeuse phthisis.* Hierbij vindt men haarden van verschillende grootte. Zij zijn, wat vorm en bouw betreft, soms van bronchogeen ontstane niet te onderscheiden.

IIIa. *Haematogene gedissemineerde acineus-exsudatieve phthisis.* Deze is zuiver exsudatief, komt vooral bij jonge menschen voor en hiertoe behooren volgens sommigen de vormen, waarbij de bacillen direct in de alveolen worden uitgescheiden.

IIIb. *Haematogene gedissemineerde lobulaire phthisis.* Deze ontstaat uit III*a*, in die gevallen waar de kleine haardjes uitgroeien tot grootere haarden.

Gräff en Küpferle achten het mogelijk al deze vormen in den regel ook röntgenologisch uit elkaar te houden. Hierbij gelden de volgende algemeene regels:

1°. uitgebreid exsudaat in de alveoli geeft een diffusen sluier.

2°. acineus-exsudatieve haarden geven kleine, niet scherp begrensde, conflueerende schaduwen.

3°. interstitieele tuberkels geven puntvormige of zeer kleine vlekvormige schaduwen (zooals Haudek en Assmann vroeger reeds hadden beschreven).

4°. acineus-productieve en nodeus-productieve haarden geven kleine en groote schaduwen, ten opzichte van elkaar steeds goed afgegrensd.

Wanneer men deze algemeene regels toepast op de verschillende

bovengenoemde vormen van miliairtuberculose, dan gelukt het min of meer, om ze *theoretisch* uit elkaar te houden. Ik zal deze verschillende typen hier niet construeeren, omdat ik geloof, dat deze indeeling, mocht zij juist zijn, voor de praktijk zeer weinig waarde heeft. Immers, in de kliniek is men reeds tevreden, wanneer het gelukt met zekerheid op de röntgenfoto uit te maken, of men met een exsudatieven of met een productieven vorm te maken heeft. Naar aanleiding van deze schematische indeeling van GRÄFF en KÜPFERLE merkt m.i. COHN terecht op, dat ook aan de diagnostische mogelijkheden der röntgenfoto, vooral wat betreft de biologische vormen en de ontstaanswijze der tuberculose, bepaalde grenzen te stellen zijn.

Een belangrijke vraag is verder, hoe men zich het ontstaan der afzonderlijke schaduwen op de foto denken moet. Hieromtrent bestaan in hoofdzaak twee verschillende opvattingen.

a. Elke schaduw ontstaat door summatie der schaduwen van een groot aantal in de richting der stralen gelegen haardjes. Een enkele tuberkel, gelegen in luchthoudend weefsel is n.l. te klein om zelfstandig een schaduw te geven. Tot de belangrijkste aanhangers van deze theorie behooren ACHELIS, KLIENEBERGER, KLEWITZ en in de latere jaren COHN en SANTE.

b. De haardjes op de foto worden veroorzaakt door de dicht bij de plaat gelegen tuberkels, die dus volgens deze opvatting ieder afzonderlijk wèl in staat zijn een schaduw te geven, terwijl de verder verwijderde tuberkels aansprakelijk zijn voor den diffusen sluier over beide longvelden. Deze opvatting wordt verdedigd door LOREY, HAUDEK, ASSMANN, VON MURALT, BELTZ, HOLZKNECHT e. a. Zij meenen hun standpunt bewezen te hebben door nauwkeurige vergelijking op groote schaal van anatomische praeparaten met de daarvan vervaardigde röntgenfoto's, waaruit zou gebleken zijn, dat zoowel de grootte als vooral ook de rangschikking der schaduwen op de foto overeenkomt met die der tuberkels in de longdeelen, die het dichtst bij de plaat gelegen zijn. (ASSMANN, HAUDEK, VON MURALT, LOREY).

COHN, die een soortgelijk onderzoek in 12 gevallen verricht heeft, is het hiermede niet eens. Hij is niet overtuigd, dat de rangschikking en grootte der haardjes in het praeparaat en op de röntgenfoto

met elkaar overeenkomen. Bovendien meent hij, dat een dergelijk onderzoek eigenlijk toch nooit goed kan zijn, omdat het geweldig groote aantal kleine knobbeltjes van vrijwel dezelfde grootte eene contrôle van hun rangschikking met die der schaduwen op de foto niet mogelijk maakt, waarbij nog komt, dat het divergeeren der stralen bij de kleine afmetingen van den tuberkel het onderzoek dubbel moeilijk maakt.

Ter bevestiging van de onder *a* genoemde theorie heeft COHN kleine stukjes van een long met miliairtuberculose geïmplanteerd in een gezonde long dicht bij de oppervlakte en daarna foto's van het geheel vervaardigd. De knobbeltjes waren op de plaat volstrekt niet te zien. Het aantal tuberkels was dus volgens COHN te klein, om door summatie de typische stippeling teweeg te brengen, terwijl wel degelijk afzonderlijke schaduwtjes van de tuberkels in het geïmplanteerde stukje op de foto zichtbaar hadden moeten zijn, indien theorie *b* juist was. Tegen deze proeven kan echter als bezwaar worden aangevoerd, dat het geïmplanteerde stukje long van te voren gehard was (ASSMANN). COHN tracht dit te weerleggen met de mededeeling, dat hij de long vóór de harding heeft opgeblazen en het bewuste stukje daarna pas heeft uitgesneden. Bovendien zou een gehard stukje long juist volgens ASSMANN, KÜPFERLE e. a. heel goed te zien moeten zijn. Het wil mij echter voorkomen, dat de verhoudingen bij de proeven van COHN te veel verschillen van die onder normale omstandigheden, dan dat men deze onderzoekingen kan gebruiken als steun voor de eerstgenoemde theorie.

Tegen deze theorie pleit ook het volgende. Wanneer alle vlekjes op de röntgenfoto slechts zouden ontstaan door summatie der schaduwen van tallooze, meer of minder dicht bij de plaat gelegen tuberkels, dan zou men niet altijd weer opnieuw het typische röntgenbeeld verwachten van zeer vele kleine ronde schaduwen, te midden van een longveld dat soms niet, meestal echter wel een weinig gesluierd is, maar dan zouden er zoowel in grootte als vorm der afzonderlijke schaduwen veel grootere verschillen bestaan. Ook zou men dan verwachten, dat de diffuse sluier over beide longen in den regel veel dichter zou zijn. Het röntgenbeeld, zooals wij dat bij miliairtuberculose kennen, is veel beter te rijmen met de theorie van LOREY, ASSMANN e. a., dat wil dus zeggen, alleen de zeer dicht bij de plaat gelegen tuberkels veroorzaken op de röntgenfoto de vele

kleine vlekjes, terwijl de overige geheel of ten deele aansprakelijk zijn voor den diffusen sluier over beide longen.

ad 2. Een enkele opmerking slechts over den diffusen sluier. Hij wordt gewoonlijk en waarschijnlijk terecht, toegeschreven aan summatie van de vage schaduwen, die door de tuberkels veroorzaakt worden, welke niet dicht bij de plaat gelegen zijn. Hierbij komt volgens sommigen nog de invloed van collateraal oedeem, hyperaemie en ontsteking, die de tuberkels kunnen omgeven.

Cohn schrijft deze lichte, diffuse verduistering voor een groot deel toe aan stuwing ten gevolge van de sterke cyanose, waardoor de normale gasstofwisseling in de war is. Gräff en Küpferle meenen op grond van hun vergelijkende studies van longcoupes met de röntgenfoto's, dat de voornaamste oorzaak voor het ontstaan van dezen sluier het intraalveolaire exsudaat is, dat de tuberkels omgeeft. Daar, waar de vorming van interstitieele tuberkels gepaard ging met exsudatie, vonden zij, dat de tuberkels op de foto veel minder scherp afstaken tegen hun omgeving dan in gebieden zonder exsudaat.

Ter verklaring van den diffusen sluier over beide longvelden bij miliairtbc. kan dit niet dienen. Het zegt n.l. alleen, dat daar, waar anatomisch exsudaat duidelijk in de alveolen aantoonbaar is, het longweefsel minder goed doorgankelijk is voor röntgenstralen en dat daar dus ook de tuberkels minder scherp tegen de omgeving afsteken.

Het ontstaan van den diffusen sluier wordt m. i. veel te weinig bezien vanuit een zuiver natuurkundig gezichtspunt. De oorzaak hiervan is misschien, dat dit voor den medicus dikwijls de moeilijkste kant van het vraagstuk is. Ik wil in dit verband slechts mededeelen, dat uit een onderzoek van Heilbron is gebleken, dat o. a. de grootte van den brandpuntsafstand van de röntgenbuis van grooten invloed is op den aard van de schaduw, die van den tuberkel wordt verkregen. Hoe grooter de focus is, hoe meer kans er bestaat, dat tuberkels, ver van de plaat gelegen, aanleiding geven tot groote, vage schaduwen. Bij een buis met een grooten brandpuntsafstand krijgt men dus eerder een diffusen sluier over beide longvelden dan bij een met een kleinen focus.

Met opzet is in bovenstaande beschouwingen de uitdrukking „marmerteekening", die vooral in de publicaties uit de eerste jaren van de röntgendiagnostiek der miliairtbc. zoo veelvuldig voorkomt, niet gebruikt.

Reeds de vaagheid van deze vergelijking is voldoende reden om haar uit de beschrijving der röntgenfoto's weg te laten. Bovendien, wanneer men een goede foto van miliairtbc. uit de laatste jaren beziet, dan is het inderdaad moeilijk te zeggen, wat met „marmerteekening" bedoeld wordt, tenminste indien men, wat mij juist lijkt, deze uitdrukking niet gebruikt voor de bekende stippeling, die door de kleine vlekjes wordt veroorzaakt. En dat dit er ook vroeger niet mee bedoeld werd, blijkt uit een publicatie van VON MURALT in 1916, die aan de foto van miliairtbc. nog drie soorten afwijkingen onderscheidt, nl. 1°. de stippeling, 2°. de daartusschen te herkennen marmerteekening en 3°. den diffusen sluier. In de laatste jaren wijzen ook LOREY, ASSMANN, HAUDEK, BELTZ, NETOUSEK e. a. er op, dat van een marmerteekening niets te zien is.

De „marmerteekening" van vroeger is hoogst waarschijnlijk toe te schrijven aan de gebrekkige techniek toen ter tijd. Immers een opname vereischte destijds geruimen tijd, dientengevolge konden ademhalingsbewegingen moeilijk achterwege blijven, welke een nadeeligen invloed op de scherpte van de foto uitoefenden (BELTZ, ASSMANN). Bovendien wijst LOREY, afgaande op de oorspronkelijke beschrijvingen van KLIENEBERGER er op, dat zij daar het gevolg kan zijn van de omstandigheid, dat KLIENEBERGER postmortaal vervaardigde foto's beschrijft en na den dood door veranderd luchtgehalte, oedeem enz. de verhoudingen geheel anders zijn.

Volledigheidshalve zij nog vermeld, dat GRÄFF en KÜPFERLE nog wèl vasthouden aan de marmerteekening, die het gevolg is van het over elkaar vallen van de schaduwen der kleine, in verschillende lagen liggende tuberkels en alleen voorkomt bij een bepaalden vorm van miliairtuberculose, n.l. de haematogene gedissemineerde tuberculair-exsudatieve phthisis (zie blz. 18), waar zij wordt toegeschreven aan de bijzondere structuur der haardjes.

Differentieele diagnostiek

Bij een critische bespreking van röntgenfoto's, vooral daar waar het betreft de differentieele diagnostiek tusschen verschillende afwijkingen, wordt de beoordeeling ernstig bemoeilijkt door het feit, dat een niet gering te schatten subjectieve factor, n.l. het oordeel van hem, die de foto leest, mede in het spel is. Om een voorbeeld te noemen: terwijl ASSMANN meent, dat als regel de peribronchitis tuberculosa röntgenologisch wèl van miliairtuberculose is te onderscheiden, is SCHUT van een tegengestelde opvatting. Zoo beweren KAESTLE, AMELUNG e. a., dat in vele gevallen op de foto niet is uit te maken, of een uitzaaiing van haardjes over beide longen haematogeen of niet-haematogeen is tot stand gekomen, terwijl GRÄFF en KÜPFERLE deze onderscheiding steeds mogelijk achten.

Hierbij komt nog een andere moeilijkheid. Het is n.l. bijna steeds onmogelijk in een bepaald geval uit de literatuur zichzelf een oordeel te vormen, omdat reproducties van de foto's, vooral waar het hier soms om zeer subtiele verschillen gaat, een goede beoordeeling niet toelaten.

Bespreken wij thans de afwijkingen, die röntgenologisch met acute miliairtuberculose kunnen worden verwisseld, dan komt allereerst in aanmerking:

1) *Peribronchitis tuberculosa disseminata*

Hierbij staan de afzonderlijke haardjes in kleine, rozetvormig gerangschikte klompjes naast elkaar. Daardoor zijn de macroscopisch zichtbare haardjes grooter dan miliaire tuberkels. Veel meer dan bij miliairtbc. bestaat hier dikwijls de neiging tot sterkere uitzaaiing in de bovenkwabben. In overeenstemming met deze anatomische verschillen is in typische gevallen het röntgenbeeld. Daarentegen wordt de diffuse sluier over beide longvelden wegens de intensiteit der uitzaaiing veel vaker bij miliairtbc. gezien. De schaduwen bij peribronchitis disseminata tbc. zijn meestal grooter, meer ongelijk van afmeting en onregelmatiger van begrenzing. Soms ziet men fijne, grijze ringetjes, die de voorstelling zijn van den geïnfiltreerden wand van dwars doorgesneden bronchi.

Ernstige vormen van peribronchitis disseminata, *die ook klinisch precies zoo kunnen verloopen als de longvorm van miliairtbc.* zijn soms röntgenologisch daarvan niet te onderscheiden, vooral indien de miliairtuberculose een subacuut verloop vertoont. Volledigheidshalve zij hier vermeld, dat volgens ASSMANN beide vormen van tuberculose als hooge uitzondering ook te zamen kunnen voorkomen.

Een zeer uitgebreide, vermoedelijk bronchogeen ontstane uitzaaiing van haardjes, treft men nog al eens bij kinderen aan, die behalve een positieve reactie van VON PIRQUET of MANTOUX zeer weinig objectieve of subjectieve verschijnselen van tuberculose vertoonen. De temperatuur is daarbij meestal subfebriel, soms zelfs normaal, terwijl in de longen slechts de symptomen van een lichte bronchitis aanwezig zijn. Wanneer de patient niet kort voor de röntgenopname mazelen of influenza heeft doorgemaakt, waarbij een niet-tuberculeuze miliaire bronchopneumonie kan bestaan, dan is, gezien de positieve tuberculinereactie, de waarschijnlijkheid vrij groot, dat men met tuberculeuze haardjes te doen heeft, bij deze in den regel zeer jonge kinderen. Ik heb 3 dergelijke gevallen waargenomen, twee zuigelingen en een meisje van ongeveer 4 jaar. Op de röntgenfoto waren de haardjes grooter dan bij miliairtuberculose, hun begrenzing was ook minder scherp, terwijl het aantal haardjes kleiner was. Eén keer twijfelde ook de röntgenoloog, of er geen sprake was van miliairtuberculose. De eerste indruk van een dergelijke foto is, dat zij wel sterk op miliairtbc. gelijkt, maar bij nauwkeurige bestudeering komen de verschillen toch duidelijk voor den dag. Vreemd aan deze gevallen waren de opvallend geringe verschijnselen en de, voorzoover we konden nagaan, goede prognose, zoodat nog steeds de kans bestaat, dat de haardjes in de longen niet van tuberculeuzen aard waren.

Indien dit echter in dergelijke gevallen wel zoo is, dan is het, van den practischen kant gezien, toch wel zeer merkwaardig, dat een dergelijk uitgebreid specifiek longproces bij jonge kinderen met zoo weinig verschijnselen verloopt.

2) *Bronchiolitis met miliaire bronchopneumonische haardjes*

Zij treedt vooral op na mazelen en influenza. Bij de griepepidemie van 1918 is zij herhaaldelijk gediagnostiseerd (HUEBSCHMANN,

ASSMANN, WALTHER AMELUNG, VON HECKER, e. a.). Klinisch verloopt zij als een snel tot den dood leidende bronchiolitis obliterans en *kan dus, wat haar symptomen betreft, sterk op miliairtuberculose gelijken.* Ook kunnen de talrijke miliaire bronchopneumonische haardjes, die niet conflueeren, zoowel anatomisch als röntgenologisch gemakkelijk met die bij miliairtbc. worden verward. LIEBMANN en SCHINZ zagen in hun gevallen van den miliairen vorm der grieppneumonie nooit een over beide longen gelijkmatig verspreide uitzaaiing van bronchopneumonische haardjes en vonden de uitzaaiing voorts het dichtst aan de longbasis. Bovendien zijn de haardjes minder gelijk in grootte dan bij miliairtbc. en in den regel grooter en minder scherp begrensd. Volgens LOREY ziet men nog al eens conflueeren der afzonderlijke schaduwen. Toch zijn al deze verschillen m. i. zeer gering en zal inderdaad in vele gevallen de onderscheiding tusschen dezen vorm van bronchopneumonie en miliairtbc. op grond van het röntgenologische beeld niet mogelijk blijken te zijn.

3) *Bronchiolitis obliterans*

Zij kan ontstaan uit een bronchiolitis met bronchopneumonische haardjes, vooral na influenza (HUEBSCHMANN) en verder na de inwerking van etsende gassen (FRAENKEL en EDENS). Men vindt hierbij kleine bindweefselpropjes in de bronchioli en de infundibula. *Het klinische beeld kan ook hier precies op miliairtbc. gelijken;* ook röntgenologisch en macroscopisch-anatomisch bestaat er vaak een treffende overeenkomst. De schaduwen verschillen echter in den regel onderling meer in grootte dan bij miliairtbc. De bronchogene ontstaanswijze kan lang niet altijd duidelijk worden aangetoond. Röntgenologisch goed beschreven gevallen kennen we van ASSMANN, LANGE en MATTHES. Het is een zeer zeldzame ziekte.

4) *Pneumoconiosen*

a. Anthracosis. Zij wordt volledigheidshalve genoemd, ofschoon zij slechts bij hooge uitzondering aanleiding kan geven tot verwarring met miliairtbc. De koolstof veroorzaakt n.l. geen of zeer weinig schaduw op de röntgenplaat; slechts bij secundaire bindweefselwoekering ontstaan er op de foto duidelijke vlekjes (bind-

weefselwoekering in en om de lymphkliertjes) en strepen (bindweefsel langs de lymphvaten).

b. Chalicosis. Alleen de late stadia komen hier in aanmerking. Men vindt dan diffuus verspreid over beide longen kleine vlekjes, veroorzaakt door fibreuze knobbeltjes, die steenstof bevatten. De vlekjes zijn in den regel minder talrijk, minder gelijk van afmeting, ook vaak grooter, sterker van schaduw, onregelmatiger en scherper van begrenzing dan bij miliairtbc. (GERHARTZ e. a.). DIETLEN wees het eerst op de vaak hoekige contouren. De diffuse sluier ontbreekt. Hierbij komt nog de meestal zeer groote hilusschaduw, die bovendien als regel zeer intensief is. Zij kan zoo breed zijn, dat groote gelijkenis met de schaduw bij tumoren ontstaat (JÄRISCH). Van de hilusschaduw gaan zeer duidelijke, naar de peripherie in breedte afnemende strengen uit, die de met bindweefsel geindureerde lymphvaten voorstellen. Zij eindigen in een fijn netwerk, gespannen over beide longvelden, waarop door STAUB OETTIKER als typisch verschil met miliairtbc. wordt gewezen. (Het ziet er precies zoo uit als het fijne netwerk bij miliaire carcinose, zie beneden). ENTIN wijst er op, dat bij chalicosis en bij pneumoconiosen in het algemeen de sterkste uitzaaiing aanwezig is in de buurt van de beide hili. In minder typische gevallen vindt men de vlekjes slechts in bepaalde longgedeelten.

Ondanks dit alles is de onderscheiding van miliairtbc. soms zeer moeilijk alhoewel de gelijkenis met peribronchitis disseminata tbc. nog vaker bestaat (ASSMANN, BELTZ).

c. Siderosis. Deze afwijking vertoont over beide longen diffuus verspreid, fijne, zeer scherp begrensde, intensieve schaduwen. In de beide gevallen van WEIL en die van KLEWITZ ontbraken duidelijke afwijkingen aan de hili. De vlekjes zijn scherper begrensd en intensiever dan bij miliairtbc. Volgens WEIL is de verdeeling der haardjes bij chalicosis, siderosis en miliairtbc. dezelfde. Ook de grootte der haardjes is bij siderosis en miliairtbc. gelijk.

5) *Maligne tumoren*

a. Carcinoma pulmonum. Hier komt alleen in aanmerking de miliaire carcinose. Deze naam is niet gelukkig gekozen, daar hij een haemotogene ontstaanswijze doet vermoeden, terwijl deze aandoening als regel lymphogeen ontstaat. Echte haematogene miliaire

carcinose van de long komt wel voor, doch hoogst zelden. LOREY beschrijft een geval, dat *zoowel klinisch als röntgenologisch niet van miliairtbc. was te onderscheiden.* Zelfs de patholoog-anatoom stelde op het eerste gezicht de diagnose miliairtbc.; pas bij microscopisch onderzoek bleken de kleine haardjes carcinoomknobbeltjes te zijn. Andere gevallen zijn o. a. beschreven door ASSMANN en WEIL. De patient van WEIL geleek ook *klinisch*, zoowel als macroscopisch-anatomisch sterk op miliairtbc.; röntgenologisch waren er wel meer verschillen dan bij het geval van LOREY; men zag n.l. kleine, maar tevens grootere haarden en voorts was de uitzaaiing rechts onder duidelijk dichter dan elders. Leest men de beschrijving der enkele gevallen in de literatuur, dan blijkt toch bij de meesten de uitzaaiing veel minder dicht te zijn en de haardjes grooter dan bij miliairtbc., zooals ook LOREY bij een ander door hem waargenomen geval kon bevestigen.

Lymphogeen ontstane carcinose van de long komt vaker voor. Gevallen hiervan zijn beschreven door OTTEN, WEIL, ASSMANN, LORENZ, KRAUSE, DIETLEN, MORITZ en SCHMIDT. Zij is als regel een metastase van een maagcarcinoom en bestaat eigenlijk in hoofdzaak uit een lymphangitis carcinomatosa pulmonalis. Derhalve ziet men op de foto over beide longen een tamelijk gelijkmatig netwerk, waartusschen talrijke, ronde vlekjes, als gevolg van de dwarsgetroffen lymphspleten, die bij microscopisch onderzoek volgepropt met carcinoomcellen zitten. Naar den hilus toe verdicht zich het netwerk en wordt de longteekening steeds sterker; in zeer vergevorderde gevallen ontstaan op deze wijze zelfs plompe schaduwstrengen. De hilusschaduw is gewoonlijk veel breeder en ook veel intensiever dan bij miliairtuberculose. Daar waar de verbreede en dichte longteekening (zie boven) zulks niet belet, is de hilusschaduw scherp van de omgeving af te grenzen. Het aantal der vlekjes overweegt sterk in het onderste deel der longvelden. MORITZ wees voorts nog op de rangschikking der vlekjes in strepen. Over het al of niet bestaan van een diffusen sluier over beide longen heb ik bij geen der beschrijvingen iets kunnen vinden. Bij doorlichting vond LORENZ, dat het diaphragma in geringe mate adhaerant is aan den borstwand, vooral in den sinus phrenicocostalis. Als belangrijkste verschillen met miliairtuberculose blijven het boven beschreven netwerk en de verminde-

ring in dichtheid der schaduwen vanaf den hilus naar de periferie toe.

b. Chorionepithelioma pulmonum. BLUM beschrijft een geval hiervan De doorsnee der longen leek bij macroscopisch onderzoek sterk op miliairtbc. De knobbeltjes bestonden uit gezwelthrombi in de kleinste en middelgroote longvaten. Klinisch waren er betrekkelijk weinig longafwijkingen. Op de röntgenfoto zag men in beide longvelden diffuus verspreid, vele, even groote, ronde, zwakke schaduwen, iets grooter dan bij miliairtbc., rechts wat meer dan links, van boven naar onder in aantal toenemend, van den hilus naar de periferie afnemend. Volledigheidshalve deel ik mede, dat BRASCHE een geval van chorionepithelioom van de longen beschrijft, waarbij de anatomische afwijkingen zoodanig zijn, dat, indien van dezen patient een röntgenfoto vervaardigd was, deze sterk op miliairtbc. had moeten gelijken.

c. Sarcoma pulmonum. Bij een patient van BLUM geleek de foto sterk op die van het chorionepithelioom; ronde, zwakke schaduwen, rechts meer dan links, onder talrijker dan boven, over 't algemeen grooter dan bij miliairtbc. Er bestond geen rangschikking der vlekjes in strepen, niettegenstaande de sectie aantoonde, dat de knobbeltjes in het verloop der lymphvaten lagen. DIETLEN heeft een soortgelijk geval van sarcoommetastase beschreven; daarbij was de uitzaaiing evenwel haematogeen ontstaan.

d. BOECK's *sarcoïd der longen.* Hiervan heeft BLUM een geval beschreven, waarbij de foto aan miliairtuberculose deed denken. De uitzaaiing werd duidelijk dichter van den hilus naar de periferie; in de onderkwabben lagen de haardjes in strepen gerangschikt. Bij een door KUZNITZKY en BITTORF beschreven geval van BOECK's sarcoïd van de longen kon van verwarring geen sprake zijn, daar hierbij beide longen geheel ondoorzichtig waren, zoodat zelfs hart en longen niet van elkaar waren te onderscheiden. Toen de patient genas, verdween die sterke schaduw wel voor een groot deel en werden wel de talrijke kleine haardjes zichtbaar, maar ook hier was het verschil met miliairtuberculose zeer duidelijk.

Volledigheidshalve zij nog meegedeeld, dat in de literatuur nog de volgende ziekten worden vermeld, waarbij de röntgenfoto met miliairtuberculose kan worden verward.

actinomycose (LOREY),

porceleinlong (BELTZ),

haematogeen verspreide zeer kleine abscesjes bij septicopyaemie (ASSMANN e. a.),

gedissemineerde leucaemische haardjes (PÄSSLER),

gedissemineerde zeer kleine gummata (ASSMANN),

longafwijkingen na subcutane jodipine injecties (SCHMIDT, HÜRTER),

phlebolithen en bronchiolithen (OPIE).

Tenslotte zag MATTHES bij iemand, lijdende aan febris typhoïdea met chronische bronchitis, een foto als bij miliairtbc., en schrijft dit toe aan plaatselijke verwijdingen in de bronchi. Voorts vertoonde ook een patient met status thymolymphaticus met diphtherie een dergelijke foto.

Al deze aandoeningen zullen hier niet verder worden besproken; de beschrijving van hun röntgenfoto in de literatuur is daarvoor niet uitgebreid genoeg en bovendien zijn het meerendeels zeer groote zeldzaamheden. Alleen een enkel woord over de miliaire gummata van de long omdat dit ziektebeeld in de casuistiek van de genezen gevallen van miliairtuberculose nog wel eens bij de differentieele diagnostiek ter sprake wordt gebracht. Er zijn gevallen beschreven door GERHARTZ, ASSMANN, KAESTLE en GÜTIG.

Theoretisch is het natuurlijk best denkbaar, dat in de longen een dichte uitzaaiing van zeer kleine gummata aanwezig is, die dan ook wel een röntgenfoto als bij miliairtbc. kan geven. Maar aan den anderen kant vergete men niet, dat pathaloog-anatomen met zeer groote ervaring beweren nooit of hoogst zelden een geval van lues pulmonum te zien, behoudens dan de pneumonia alba van de syphilis congenita. Gezien de vele andere mogelijkheden, welke bij een dergelijke foto in het spel kunnen zijn, lijkt het me verstandig, de diagnose miliaire gummata van beide longen alleen op de foto niet te aanvaarden.

Er zijn gevallen bekend, waar bij klinisch duidelijke miliairtuberculose, de foto tot aan den dood van den patient negatief bleef terwijl de sectie de diagnose bevestigde. Volgens ARMSTRONG zijn deze gevallen zeer zeldzaam. Hij tracht ze te verklaren door de verschillen in histologischen en chemischen bouw der tuberkels.

Koch beschrijft twee dergelijke gevallen bij zuigelingen. Volgens Koch waren de tuberkels te klein om op de röntgenfoto schaduwen te geven. Het betrof in beide gevallen een zeer zwaren vorm, die snel tot den dood leidde en waarbij een dichte uitzaaiing van heel kleine tuberkels werd gevonden. Ook Heineke vermeldt twee gevallen en verklaart ze in den zin van Armstrong, doordat exsudatieve en versche prolifereerende processen relatief zwakke schaduwen geven. Uit het voorgaande blijkt voldoende, dat miliairtbc. van de longen kan bestaan bij afwezigheid van een daarvoor typisch röntgenologisch beeld.

Wanneer wij nu na de bovenstaande beschouwingen trachten ons een indruk te vormen van de diagnostische waarde van de röntgenfoto bij miliairtuberculose, dan komen wij tot de volgende conclusie.

Ondanks het feit, dat de foto bij miliairtuberculose een zeer typisch beeld oplevert, dat in verreweg het meerendeel der gevallen aanwezig is, zijn er waarnemingen bekend, waarbij de foto tot den dood negatief bleef.

Voorts zijn er tal van aandoeningen, zoowel tuberculeuze als niet-tuberculeuze, waarbij de röntgenfoto dikwijls niet van die bij miliairtuberculose is te onderscheiden. En dit zijn voor een niet gering deel ziekten, waarbij ook de *klinische* verschijnselen zeer sterk op die bij miliairtuberculose kunnen gelijken. Van groote beteekenis is verder, dat al deze afwijkingen hoogstwaarschijnlijk niet langs haematogenen weg ontstaan. Ook hieruit volgt, dat op de foto soms niet is uit te maken of een uitzaaiing van haardjes (ik laat in het midden van welken aard zij zijn) haematogeen of niet-haematogeen is tot stand gekomen, waarop trouwens reeds vroeger door Kaestle, Amelung, Weinberger e. a. de aandacht is gevestigd. Weinberger wijst m. i. dan ook terecht op de groote moeilijkheid, om subacute vormen van miliairtuberculose van andere vormen van klein-knobbelige tuberculose te onderscheiden. Holthusen drukt zich al heel somber uit, waar hij zegt: „Das Röntgenbild der haematogenen Miliartuberkulose ist nur in typischen Fällen fast eindeutig."

De diagnostische waarde van de röntgenfoto bij miliairtuberculose in gevallen waar het klinische beeld niet volmaakt is, wordt

door dit alles ongetwijfeld geringer. Onder des te grooter voorbehoud en niet dan na nauwgezette kritiek dient men daarom de genezing van miliairtuberculose te aanvaarden in gevallen, waar bij dit zeldzame gebeuren, juist de röntgenologische veranderingen de eenige aanwijzing voor de diagnose opleverden.

HOOFDSTUK III

Bespreking van de Gevallen van Genezen Miliairtuberculose uit de Literatuur

Aan een critische bespreking van de casuistiek uit de literatuur zijn eigenaardige moeilijkheden verbonden. De oudste waarnemingen, n.l. die van Wunderlich (1860) en Burkart (1874) [1]) stammen uit een tijd geheel verschillend van den onze; de diagnostische hulpmiddelen waren zoo oneindig veel beperkter dan tegenwoordig, men werkte onder zoo geheel andere verhoudingen, dat het uit den aard der zaak zeer de vraag is, of deze gevallen wel voor een critische beschouwing in aanmerking komen.

Verder zijn de beschrijvingen, ook die van latere gevallen, in den regel niet volledig, of liever, zij blijven steeds op een of meerdere vragen, die bij den criticus opkomen, het antwoord schuldig.

Ten derde geldt het hier, zooals reeds in de inleiding is medegedeeld, een ziekte, waarbij herhaaldelijk één of meer symptomen van het karakteristieke beeld ontbreken, terwijl bovendien de aard der verschillende verschijnselen tot bizondere moeilijkheden aanleiding kan geven.

Voorts gaat het hier om *genezen* vormen van miliairtuberculose, waardoor wij de belangrijkste contrôle op de diagnose, n.l. de obductie bijna zonder uitzondering moeten missen.

Ten slotte zal het in den loop van dit hoofdstuk blijken, dat de diagnose in verreweg het meerendeel der gevallen, vaak ondanks de afwezigheid van alle klinische aanwijzingen, alleen gesteld werd op de röntgenfoto. Na al wat vroeger over de röntgendiagnostiek bij miliairtbc. gezegd is, hoeft het geen nader betoog, dat dit à priori tot groote reserve bij de beoordeeling dezer gevallen noodzaakt.

Men heeft dus vaak slechts de beschikking over een onvolledig of niet voldoende betrouwbaar feitenmateriaal en bij het vormen

[1]) Volgens v. Kern en Johan zou reeds in 1845 een geval door Waller zijn beschreven.

van een oordeel over die gevallen is men genoodzaakt meer dan anders gewicht te hechten aan den indruk, dien de betreffende publicatie maakt, de autoriteit van den schrijver e. d. Een op deze wijze gevormd oordeel is niet geheel van willekeur vrij te pleiten. Dit bezwaar leek mij echter niet te vermijden.

I. WUNDERLICH 1860, 4 gevallen [1])

De eerste uitvoerig beschreven gevallen zijn, zooals gezegd, in 1860 door WUNDERLICH gepubliceerd. In deze studie wordt gesproken over vormen van miliairtbc., die ons al heel vreemd voorkomen, b.v. acute melancholie, delirium tremens, puerperale manie, acute sopor en acute krampen. Dat het ziektebeeld der acute gegeneraliseerde miliairtuberculose, zooals wij dat kennen, zich in het geheel niet dekt met dat uit den tijd van WUNDERLICH, behoeft hierna zeker geen nader betoog.

1. Ein 21 jähriger Zeugschmied David Z., war immer gesund gewesen. Seit anderthalb Jahr entleerte er durch Räuspern eine bräunliche Masse.

Am 7. December 1852 trat Schmerz im Kopfe und Epigastrium mit mässigem Frösteln ein. Der Stuhl war hart und selten.

Am 15. trat er ins Hospital. Er war gut genährt, von mässig blutreicher, im Antlitz stärker gerötheter Haut. Die Körpertemperatur war Abends 31.9, die Lippen roth, die Zunge grauweiss belegt. Der Thorax war gut gebaut; Percussion desselben allenthalben normal; bei der Auscultation der Lunge überall vesiculäres Athmen. Die Zahl der Respirationen 26 in der Minute. Normale Herz- und Gefässtöne, 104 Pulsationen in der Minute. Unterleib etwas gespannt, Milzdämpfung 2″ hoch, bis zur vordern Axillarlinie reichend. Urin normal.

Vom 16. bis zum 20. Morgens gestalteten sich die Symptome grösstentheils wie beim typhösen Fieber. Die Temperatur war hoch. Der Puls meist doppelschlägig, zwischen 80 und 112. Die Kopfschmerzen waren wechselnd, die Besinnlichkeit verlor sich mehr und mehr. Schwerhörigkeit stellte sich ein. Die Zunge nahm mehr und mehr den Charakter der typhösen an, die Milz wuchs; auch kam einmal Nasenbluten vor.

Nichts destoweniger fehlten manche Erscheinungen, die sonst dem Typhus in der früheren Periode eigenthümlich sind; es zeigte sich nämlich keine Spur von Roseolis und der Stuhl blieb fortwährend braun.

Dagegen fiel eine ausserordentliche Neigung zu nächtlichem Schweisse auf. Am 19. Dec. (13. Krankheitstag) wurde die Antlitzhaut cyanotisch. Am 19. fing der rechte Bulbus an nach innen abzuweichen, und die Pupille derselben Seite weniger zu reagiren.

[1]) De in dit proefschrift medegedeelde ziektegeschiedenissen zijn in de oorspronkelijke taal weergegeven, teneinde den lezer de beoordeeling te vergemakkelijken. Zij zijn ten deele sterk bekort.

Der Harn blieb fortwährend normal.

Am 20. Dec. Abends wurde, während alle übrigen Erscheinungen fortdauerten, auf der rechten Seite des Rückens in den 2 untern Dritteln des Thorax einige Dämpfung wahrgenommen, das Athmen war dort schwach, mit saccadirter Expiration; kein Husten. Temp. 32.5, Puls 112, Resp. 36. Pneumonisches Sputum.

Am 22. und 23. Dec. fiel das Fieber rasch, die Respirationsfrequenz verminderte sich; consonirende Rasselgeräusche traten an der gedämpften Stelle ein, der Auswurf wurde blassgelb, homogen und luftleer; das Gesicht war äusserst bleich mit violettem Schein.

Am 24. stieg die Temperatur wieder Abends auf 32.° und es folgte nun eine mehr als 5 wöchentliche Periode (bis zum 29. Jan.) mit heftigem Fieber.

Die Kopfsymptome waren während des continuirlichen Fiebers fortwährend im Gleichen: abwechselend Somnolenz, Delirien und freie Besinnung. Mit den Remissionen des Fiebers kam viel Schlaf und unter demselben erholte sich das Gehirn sichtlich. — Der Digestionscanal zeigte wenig erhebliche Symptome; die Zunge blieb stark belegt. Fortwährend gingen täglich 1—2, bald feste, bald breiige braune Stühle unwillkürlich ab. Die Lungen zeigten bemerkenswerthe Verhältnisse. Während zuvor die beiden untern Drittel der rechten hintern Thoraxfläche gedämpft waren, hellte sich das untere Drittel wieder auf und concentrirte sich die Dämpfung auf die Mitte der rechten Thoraxhälfte; dort bildete sich zugleich ein sehr hohl klingendes Bronchialathmen aus mit consonirendem Rasseln von fast metallischem Klang. Am 24. Jan. war der Percussionston rechts vorn und oben stark tympanitisch, nach unten gedämpft, links oben noch etwas kurz, das Athmen verschärft vesiculär; weiter aber hatte sich in dieser Zeit eine auffällige Einsenkung der rechten Infraclaviculargegend hergestellt.

In dieser schweren 5 wöchentlichen Fieberperiode hatte sich also zwar die Infiltration des untersten Theils der rechten Lunge wieder grösstentheils beseitigt; dagegen waren am obern Theil des untern Lappens die Veränderungen anfangs fortgeschritten, nicht unwahrscheinlich hatte sich dort eine Caverne gebildet, die jedoch im Verlaufe wieder zu schrumpfen schien.

Aber schon am 26. kam wieder ein kurzer Fieberanfall mit 31.5 Temperaturhöhe.

Am 5. Februar: Zeichen eines pleuritischen Exsudats rechts.

Am 13. Abends heftiges Fieber und Zeichen einer lokalen Peritonitis.

In den folgenden Tagen rasche Besserung, schon am 15. fieberloser Zustand, Abnahme des pleuritischen Exsudats.

Am 15. März erschien die rechte Seite oben etwas eingesunken und im Uebrigen abgeflacht, übrigens unter der Clavikel nicht mehr auffällig gedämpft.

Das Befinden blieb fortwährend gut und der Kranke brachte bei guter Witterung einen Theil des Tages im Freien zu.

Anfangs Juni konnte der Kranke wieder ins Freie und wurde Mitte Juni in vollständigem Wohlbefinden entlassen. Doch blieb der Thorax difform, die rechte Subclaviculargrube und die Gegend zwischen der rechten Scapula und der Wirbelsäule war beträchtlich eingesunken.

Er is hier sprake van een groep verschijnselen van longen, centrale zenuwstelsel en peritoneum, waarop een juiste diagnose niet met zekerheid valt te stellen. Hieruit volgt onmiddellijk, dat men zoo'n geval dan ook niet mag beschouwen als genezen miliairtuberculose, omdat men minstens mag verwachten, dat voor het aannemen van een dergelijke uitzondering een absoluut onmiskenbaar klinisch ziektebeeld aanwezig is, of dat andere objectieve aanwijzingen bestaan (obductie, röntgenfoto). Het is onmogelijk, om afgaande op dit ziekteverslag met zekerheid een andere diagnose te stellen en wanneer ik derhalve in de volgende regels zal trachten aan te toonen, dat men hier best te doen kan hebben met een atypisch verloopenden vorm van febris typhoidea, wil ik daarmede geenszins beweren, dat deze diagnose vaststaat.

Ik wil er nog even op wijzen, dat het ziektebeeld van pat. niet alleen heel weinig op miliairtuberculose lijkt (waarbij nog komt, dat zijn beroep — hij was n.l. smid — invloed gehad kan hebben op de verschijnselen en met name het eigenaardige sputum, dat hij reeds 1½ jaar opgaf, hierdoor verklaard kan worden), maar dat men zelfs kan twijfelen, of hier in het geheel wel sprake is geweest van tuberculose.

Immers, het is moeilijk aan te nemen, dat een tuberculeus proces, hetwelk 20 December begint, de geheele rechter onder- en middenkwab aantast, bovendien den patient overvalt terwijl hij reeds aan een zeer ernstige ziekte lijdende is en tenslotte vermoedelijk nog gecompliceerd is met een caverne, reeds een maand later niet alleen genezen is, geen physische verschijnselen meer vertoont, maar zelfs al tot volledige schrompeling is gekomen en een infraclaviculaire intrekking heeft veroorzaakt. Bovendien zou de patient nog vermoedelijk een specifieke peritonitis hebben doorgemaakt; die na 2 à 3 dagen al geen verschijnselen meer gaf.

Wat nu betreft de vermoedelijke diagnose febris typhoidea, wil ik er op wijzen, dat de obstipatie in het begin der ziekte hier niet tegen pleit, daar, afgezien van gevallen, waarbij zelfs gedurende de geheele ziekte geen diarrhoe optreedt, men zeer vaak in het begin van het proces verstopping ziet. Later werd de ontlasting 1 à 2 keer per dag geloosd, was soms vast, soms brijachtig.

Wunderlich spreekt voorts van een sterke roodheid van lippen en aangezicht in het begin der ziekte. In den laatsten tijd nu is er

vooral door MATTHES op gewezen, dat in het allereerste begin der febris typhoidea er herhaaldelijk een zeer sterke roodheid van het gezicht bestaat. Voorts was de pols dicroot, 80—112 bij een temperatuur van 38.8° —41°C., dus min of meer relatief vertraagd. Doofheid komt bij febris typhoidea nog wel eens voor, zij is òf centraal gelocaliseerd òf het gevolg eener otitis media. (JOCHMANN). De neusbloeding past ook goed in het ziektebeeld, terwijl het coma op een zeer ernstigen vorm kan wijzen.

Er zijn geen roseolae gezien. Afgezien van het feit, dat ze soms zeer gering in aantal en slechts zeer kort aanwezig zijn, treden ze herhaaldelijk in het geheel niet op, volgens ROMBERG in 20 % der gevallen. Ook longontsteking bij febris typhoidea is geen onbekend verschijnsel.

De haardverschijnselen van den kant van het centrale zenuwstelsel zouden verklaard kunnen worden door de nu en dan optredende bloedingen of embolieen in de hersenen of door een meningitis (meningotyphus).

De defervescentie was min of meer trapvormig; geringe cyanose komt bij typhus herhaaldelijk voor en wordt dan toegeschreven aan de slechte bloedcirculatie in de peripherie (MATTHES).

De plotseling hooge temperatuur, die slechts één dag duurde, is iets, wat wel meer is beschreven. MATTHES zag dit wel eens in aansluiting aan een overvloedigen maaltijd, terwijl JOCHMANN het toeschrijft aan een nieuwe, zij het dan ook geringe, uitzaaiing van bacillen in het bloed en het min of meer op één lijn met de werkelijke recidiven stelt.

Pleuritides komen vrij veel voor, soms droog, soms vochtig, soms sereus, soms etterig. Deze laatste verloopen in den regel gunstiger dan het streptococcenempyeem.

Peritoneale prikkelingsverschijnselen ziet men in allerlei vormen bij febris typhoidea, zij kunnen gelijken op acute appendicitis of cholecystitis en berusten voor een deel op een werkelijk bestaande ontsteking van de galblaas. Daarnaast kent men afgezien van de perforatie-peritonitis lichte vormen van buikvliesontsteking, die acuut beginnen, door den bacil van EBERTH worden veroorzaakt en goedaardig verloopen.

Een enkel woord over het heftige zweeten, waaraan n.l. door WUNDERLICH zeer groote beteekenis wordt gehecht. Dat heftig zweeten

ook bij buiktyphus kan voorkomen, bewijst b.v. het feit; dat JACCOUD een afzonderlijke „forme sudorale de la fièvre typhoide" heeft beschreven.

Het geheel lijkt dus op een ziekte, die begon als een zware buiktyphus, maar waarbij spoedig afwijkingen van het gewone type optraden in den vorm van cerebrale haardsymptomen, uitgebreide pneumonische verschijnselen, afwezigheid van roseolae en enkele minder belangrijke afwijkingen. Er bestaat echter wel haast geen ziekte, die zóó atypisch kan verloopen als de febris typhoidea en alle bovengenoemde afwijkingen zijn herhaaldelijk beschreven.

Ik heb gemeend deze waarneming van WUNDERLICH uitvoerig te moeten bespreken, omdat zij algemeen in de literatuur wordt aangehaald als voorbeeld van genezing eener miliairtuberculose.

2. Mann von 25 Jahren. Heftiges continuirliches, typhusartiges Fieber mit Temperatur zwischen 31.6°—32.5°, mässiger Pulsfrequenz (80—108) mässiger Dyspnoe, etwas Cyanose, Kopfschmerzen, geringer Diarrhoe, mässiger Milzvergrösserung. In der dritten Woche mässiges Fieber (30.2—31.6), Pulsfrequenz von 70—90, grosse Mattigkeit, Erbleichen des Antlitzes, etwas mehr Brustbeschwerden. Vom 19—23. Tag heftiges Fieber (31.5 bis 32.9), 24—28. Tag fast fieberlos, grosse Ermattung, 26—29. Tag intensives Fieber (bis 32.4), schmerzhaftes Oedem des rechten Beins, livide Röthe des Antlitzes, 30—32. Tag geringes Fieber, deutliche Obturation der Cruralvene. Am 33. Schüttelfrost und hohe Temperatur (32.2), mässige Pericarditis. Von der sechsten Woche an allmälige Besserung. Innerhalb 3 Wochen Zunahme des Körpergewichts um 12 Pfund.

3. Mann von 39 J. Fieber von 31.4°. In der 4. Woche continuirliches Fieber von gleicher Höhe bei normalem Puls und ziemlich beträchtlicher Dyspnoe. In der 5. Woche hohe Abendtemperaturen (bis 32°) bei geringer Dyspnoe, Erbleichung. In der 6. Woche hohes continuirliches Fieber (bis 32.2, Morgens 31.4), vermehrte Brustsymptome. In der 7. Woche geringeres Fieber mit zeitweise unregelmässigen Remissionen. In der 8. Woche mässige Temperaturerhöhung. In der 9. Woche Morgens Normaltemperatur, Abends mässiges Fieber, Zunahme der Pulsfrequenz, Decubitus.

In der 11. Woche intensive Bronchitis mit leichten peritonitischen Symptomen und anhaltendem Fieber (bis 31.6). Von der 13. Woche an im Allgemeinen normale Temperatur. Beginn der Reconvalescenz und der Gewichtszunahme, welche in 4 Wochen um 16.5 Pfund steigt.

4. Carl W., 35 jähriger Schlosser, war niemals früher erheblich krank gewesen. Im Frühjahr 1851 erkrankte er an heftigem Husten, zähem Aus-

wurf, Kurzathmigkeit und sehr starkem Nachtschweissen. Nichts destoweniger arbeitete er noch einige Zeit, bis eine Anschwellung der Füsse ihn daran verhinderte.

Stat. praes: Der Körper mittelgross. Wangen blass geröthet, Lippen bleich. Thorax: Percussion rechts bis zur 2. Rippe gedämpft, links bis zur 5. Rippe ein mehr als gewöhnlich voller und heller Ton. Athmen: 32 Mal in der Minute. Thätigkeit aller Respirationsmuskeln. Auscultation: rechts oben sparsames consonirendes Rasseln. Mässiger Husten, schleimige Sputa. Herzverhältnisse normal; Puls 104, Unterleib stark und gleichmässig gewölbt, nicht schmerzhaft, Haut glänzend und ödematös. Milz und Leber von normaler Grösse. Mässige Menge von freier Flüssigkeit in der Bauchhöhle; untere Extremitäten ödematös und gespannt. Gehirn und Sinne frei; Urin dunkel, sparsam, sauer, mit geringer Menge von Eiweiss.

Am 13. Juli Zeichen einer Infiltration des rechten untern Lappens, links allenthalben tympanitischer Ton auf dem Thorax.

Am 15. Verschwinden der Dämpfung und des Bronchialathmens.

Vom 25. Juli an langsame Besserung.

Austritt am 15. August, wesentlich gebessert, aber mit noch Flüssigkeit in der Bauchhöhle.

Derselbe Kranke wird am 22. December in ziemlich besinnungslosem Zustand ins Hospital gebracht. Körper stark abgemagert, Antlitz collabirt, Augen halbgeschlossen. Thorax: Percussion rechts oben gedämpft, von der 2. Rippe abwärts tympanitisch, links etwas tympanitisch. Hinten rechts gedämpft, links nur in den untersten Theilen. Auscultation vorn beiderseits stellenweise mit Rasseln; hinten am untern Winkel der rechten Scapula Bronchialathmen; sparsame, schmutzig violette, zähe, sehr übel riechende Sputa. Herz normal, 96 Schläge. Unterleib eingezogen, weich; kein Ascites. Sprache kaum verständlich.

In der Nacht zum 25. grosse Unruhe, Delirien. Von 6 Uhr Abends an Trachealrasseln. Tod um 8 Uhr.

Section: In der Spitze der rechten Lunge eine äusserst derbe, schiefergraue Pigmentinduration. Das angrenzende Gewebe, wie auch der ganze obere Lappen der linken Lunge zeigt ein ziemlich stark pigmentirtes und durch zahlreiche durch dasselbe zerstreute, meist schwarzgraue ,auf dem Durchschnitt grauweisse, zärtliche Mohnsaamenähnliche Knötchen (Obsolete Miliartuberkeln) reticulirtes Aussehen.

Na de uitvoerige bespreking van het eerste geval van WUNDERLICH, behoef ik bij de overige drie beschrijvingen niet lang stil te staan. Een blik in de ziektegeschiedenissen is voldoende, om aan te toonen, dat het bewijs voor de geneeslijkheid van miliairtuberculose hier zeker niet is geleverd.

Ook de beschrijving van de sectie in het vierde geval geeft niet voldoende aanwijzingen. Naast obliteratio pericardii en pericardio-

mediastinitis vindt men stuwingslever, stuwingsnieren en kleine bloedinkjes in nieren, milt en longen. De pigmentinduratie van den rechter top kan uiting zijn van een oud en genezen proces en heel wel de physische verschijnselen daar ter plaatse verklaren. Waar het op aankomt, zijn de zwart-grijze, op doorsnee grijs-witte knobbeltjes in *beide bovenkwabben*. Daarop stelt WUNDERLICH de diagnose miliairtuberculose. Het behoeft geen uitvoerig betoog om aan te toonen, dat deze conclusie onjuist is. Ten eerste: Patient was slotenmaker van beroep, zoodat hier heel wel de mogelijkheid eener pneumoconiose bestaat. Ten tweede: Wanneer men veronderstelt, dat bovengenoemde knobbeltjes wèl van tuberculeuzen aard zijn geweest, dan nog is hun verspreiding geheel in strijd met dat, wat wij bij haematogene miliairtuberculose plegen te zien. Allereerst vertoont de doorsnede van de long een „reticulirtes Aussehen". Voorts komen niet alleen de knobbeltjes niet voor in de andere organen, maar zelfs niet in de overige longdeelen.

Op grond van bovenstaande beschouwingen kom ik dus tot de conclusie, dat géén van de door WUNDERLICH gepubliceerde gevallen beschouwd kan worden als genezen miliairtuberculose.

II. BURKART 1874, 7 gevallen

In den loop van het jaar 1872 zag BURKART 18 gevallen van miliairtuberculose, waarvan zeven genazen. Zes hiervan kwamen later ter sectie. Al dadelijk valt op, dat deze groep patienten bestond uit 11 arbeiders in steenkolenmijnen en steengroeven en 7 gewone daglooners, houthakkers en grondwerkers.

Het is zonder meer duidelijk, dat hier dus in de eerste plaats aandacht moet worden geschonken aan mogelijke verwarring met pneumoconiosen, temeer daar in 12 van de 18 gevallen reeds lang chronische bronchitis met emphyseem bestond, terwijl 3 van deze arbeiders sinds jaren aan een chronische pneumonie leden. Immers, het zijn juist deze aandoeningen, die het ziektebeeld der pneumoconiosen klinisch dikwijls beheerschen. Ook het feit, dat in het meerendeel der gevallen — 13 keer op de 17 secties — de „miliaire tuberkels" zich beperkten tot de longen en elders in het lichaam niet voorkwamen, zou in het beeld eener pneumoconiose heel goed passen.

BURKART bespreekt secties, waarbij rondom een kaashaard in den top, oude geheel „obsolescirte Tuberkelknötchen" gevonden werden, in wier omgeving een versche uitzaaiing van grauwe miliaire tuberkels bestond. Dat wij in dergelijke gevallen niet geneigd zijn van miliairtuberculose te spreken, maar veel eer denken aan een niet-haematogene uitzaaiing spreekt van zelf.

In tegenstelling met het materiaal van WUNDERLICH zouden we hier niet minder dan 6 gevallen hebben, waar de sectie de genezing der miliaire tuberkels zou hebben aangetoond. Indien de bovenstaande opmerkingen niet reeds voldoende waren om dienaangaande gegronden twijfel te koesteren, worden wij daarin versterkt door dit zeer groote aantal. Zes gevallen van genezen miliairtbc. op een totaal van achttien is toch wel al te onwaarschijnlijk.

1. Beim Eintritt am 21. April ins Spital hatte der 52 Jahre alte Kranke grosse Dyspnoe. Das Gesicht war cyanotisch. Hochgradiges Emphysem und rechts unten ein abgesacktes pleuritisches Exsudat. In den nächsten Tagen Ausbruch des Delirium tremens. Starke hydropische Anschwellung beider Beine und Albuminurie. Am 4. Mai erfolgte plötzlicher Tod.

Leichenbefund: Starke Trübung der Hirnhäute.

Im rechten Brustraum pleuritisches Exsudat von eitrigem Charakter; Pleura costalis und parietalis sind in eine granulirende Fläche umgewandelt. Auf der Oberfläche und im Parenchym beider Lungen sind zahlreiche obsolescirte Tuberkelknötchen eingestreut, welche sich hart wie feine Sandkörner anfühlen. In beiden Lungenspitzen alte käsige Herde. Ausserdem sehr bedeutendes Emphysem beider Lungen, starke Pigmentablagerung in den Lungen und chronischer Bronchialkatarrh.

Sämmtliche Herzräume erweitert und ihre Wandungen verdickt.

Een uitvoerige bespreking eischt dit geval niet. Er is niets in de klinische beschrijving, dat voor miliairtuberculose zou pleiten. Dat iemand met een slecht hart met decompensatieverschijnselen, zeer sterk emphyseem, een uitgebreid pleuritisch exsudaat en een chronische bronchitis, cyanotisch en kortademig kan zijn, zal wel niemand verwonderen. Het eenige waar het op aankomt zijn dus de in de longen gevonden knobbeltjes. BURKART beschrijft ze als over beide longen verspreide knobbeltjes, die aanvoelen als fijne zandkorreltjes. In de andere organen werden geen miliaire haardjes of resten daarvan gevonden. Het is zonder meer duidelijk, dat dit niet voldoende bewijs is voor de veronderstelling, dat hier sprake zou zijn van een geval van genezen miliairtuberculose.

2. H. C., 59 J. alt.

Leichenbefund: Gehirn und seine Häute sehr anämisch; nirgends Tuberkel.

Beide Lungen fest mit der Brustwand verwachsen. Die Pleura ist rauh, wie mit Sandkörnern übersät. Die Lungen sind auf der Durchschnittsfläche mit kleinen verkalkten Miliartuberkeln besetzt, welche weiss sind und perlmutterartig glänzen. Das Lungengewebe ist stark pigmentirt. In beiden Lungenspitzen bedeutende Verdichtung und Pigmentirung des Gewebes nebst Schrumpfung. Chronischer Bronchialkatarrh mit Hypertrophie der Tracheallymphdrüsen und Ablagerung von käsigen Knoten in deren Gewebe. Herzbeutel verdickt; seine Oberfläche rauh, mit frischen Vegetationen überkleidet.

Leber, Milz und Nieren zeigen die Erscheinungen chronischer Stauung.

3. G. St. 40 J. Emphysem, Miliartuberculose, Morbus Brightii.

Leichenbefund: Gehirn und dessen Häute anämisch.

In der Brusthöhle hydropischer Erguss. An der Lungenoberfläche und im Lungenparenchym sehr zahlreiche, kleine, harte, weisse Knötchen von Perlmutterglanz. Am zahlreichsten sind die Knötchen an den Lungenrändern, an der Basis pulmonum und in den Sinus zwischen den Lungenlappen. In den Lungenspitzen Verdichtung und Ablagerung multipler käsiger Herde von verschiedener Grösse. Im Pericardium seröser Erguss.

Leber in chronischer Stauung begriffen.

Im Bauch freier Erguss; an den Extremitäten bedeutendes Oedem. Nieren im zweiten Stadium des Morbus Brightii.

4. J. W. 47 J. alt. Emphysem, Miliartuberculose, Pleuritis exsudat. duplex. Pericarditis.

Leichenbefund: Im Brustraum ein bedeutender, pleuritischer Erguss von serös-fibrinösem Charakter. Das Gewebe der Lungen von sehr vielen Tuberkelknötchen übersät. Dieselben sind jedenfalls schon früher entstanden, denn sie sind vollständig verkreidet.

Herzbeutel mit frischen Vegetationen bedeckt. (Cor Villosum). Im Herzbeutel hämorrhagisches Exsudat.

Leber sehr bedeutend fettig degenerirt. In den Nieren venöse Stauung.

5. W. K. 62 J. Emphysem, Degeneratio Cordis, Miliartuberculose.

Leichenbefund: Im Gehirn und seinen Häuten sehr bedeutende Stauung.

Sehr hochgradiges Emphysem und starke Bronchitis. In beiden Lungenspitzen alte verkäste Herde. Über die ganze Lunge sind zahlreiche durchaus obsolete Tuberkelknötchen zerstreut. Sehr bedeutende excentrische Hypertrophie der rechten Herzhälfte.

Leber im ausgesprochenen Zustand der atrophischen Muskatnussleber, Milz ziemlich geschrumpft, ihr Parenchym sehr hart und zäh. Beide Niere in chronischer Stauung.

6. J. M. Steinhauer, 37 J. Pneumonia dextra, Emphysem, Tubercul. miliar. obsol.

Leichenbefund: Oedem der Pia und der Hirnsubstanz.

Linke Lunge stark emphysematös, alte Bronchitis und käsige Knoten in den Lungenspitzen, obsolescirte Tuberkel, sowohl unter der Pleura als im Centrum des Lungenparenchyms.

Rechte Lunge hat in ihrer Spitze einen alten käsigen durch Bindegewebswucherung abgekapselten Knoten und in dessen Umgebung obsolete Miliartuberkel. Der untere Lappen pneumonisch infiltrirt und bereits Gangrän der befallenen Theile.

Leber und Nieren ziemlich verfettet.

Geen van deze vijf gevallen behoeft een afzonderlijke bespreking. Na de bovengemaakte opmerkingen blijkt bij het lezen van deze beschrijvingen duidelijk, dat nergens voldoende aanwijzingen voor de diagnose miliairtuberculose bestaan.

Met een enkel woord wil ik even wijzen op het symptoom van JÜRGENSEN, waarvan in twee der door BURKART gepubliceerde gevallen sprake is en waaraan nog al groote waarde wordt gehecht. Dit verschijnsel, in 1872 voor het eerst beschreven, doet zich voor als een zacht wrijven, dat men waarneemt, wanneer men bij een lijder aan miliairtuberculose de hand op de borst legt. Van het wrijven bij pleuritis sicca zou het te onderscheiden zijn, doordat het weeker is, overal op de borst even sterk waarneembaar is en niet met pijn gepaard gaat.

Over de diagnostische beteekenis van dit verschijnsel heb ik geen oordeel. Het heeft geen ingang gevonden in de kliniek en wordt in de literatuur van den laatsten tijd niet vermeld. Als steun voor de diagnose miliairtuberculose in twee der gevallen van BURKART kan het zeker niet gelden.

Naast de zes patienten, waar volgens BURKART de diagnose genezen miliairtuberculose door de sectie werd bevestigd, vermeldt hij nog één geval, waar de ziekte genas en de patient ook later niet ter sectie kwam.

7. Der 7. Fall betraf ein 20 jähriges Mädchen, welches in der Kindheit etwas scrophulös war. Beim Eintritt ins Krankenhaus war dieselbe psychisch ziemlich deprimirt. Sie klagt über Kopfschmerz, Schwindel, Ohrensausen, Appetitlosigkeit, Müdigkeit, Verstopfung. Sie hat heftigen Husten, welcher besonders in einzelnen Anfällen auftritt, die so intensiv werden können wie bei Keuchhusten. Das Sputum ist sehr reichlich und feinschäumig. Das Gesicht der Kranken ist bleich, die Lippen stark cyanotisch, die Respiration sehr frequent, der Puls weich, 120—130. Auf der Brust ergibt die Percussion

durchaus normale Verhältnisse, vor Allem normale Lungengrenzen. Auscultatorisch sind die Erscheinungen eines weitverbreiteten feinen Katarrhs nachzuweisen. Neben diesen katarrhalischen Erscheinungen, mit grosser Dyspnoe war noch ein sehr unregelmässiger Verlauf des Fiebers vorhanden. In dieser Weise dauerte der Zustand 5 Wochen lang an. Hie und da war an einer circumscripten Stelle der Brust eine kleine Dämpfung und deutliches Crepitationsgeräusch wahrzunehmen, man vermuthete die Entstehung einer pneumonischen Infiltration, allein am anderen Tage war alles wieder verschwunden. Nach dieser Zeit trat nun eine Besserung ein. Endlich wurde die Kranke auf ihren Wunsch in die Heimath entlassen. Nach 8 Wochen stellte sie uns sich wieder vor, sie sah sehr gut genährt aus; dagegen hatte sie stark cyanotische Lippen und auffallende Athembeschwerden. Bei der physikalischen Untersuchung ergab sich die Existenz eines sehr hochgradigen Emphysems.

Hier voelt men sterk het gemis van de moderne diagnostische hulpmiddelen, vooral de röntgenfoto. Ongetwijfeld zijn er bij dit meisje klinische verschijnselen, die aan miliairtbc. doen denken.

Samenvattende komen wij dus tot de slotsom, dat in geen der gevallen door BURKART als genezen miliairtuberculose beschouwd, het bewijs hiervoor is geleverd.

Volledigheidshalve moet ik hier nog meedeelen, dat BURKART een geval aanhaalt van SICK, beschreven in het *„Würtemb. med. Correspondenzblatt"* (1866 blz. 323). Dit betrof een *steenhouwer* met emphyseem. De long was in al haar deelen met tallooze verkalkte miliaire tuberkels bezaaid. Gedurende het leven waren er slechts verschijnselen van emphyseem aanwezig, de miliaire tuberkels werden geheel toevallig bij de autopsie ontdekt. Het origineele artikel heb ik niet kunnen machtig worden, maar ook zonder dat kan men, vooral ook na bovenstaande besprekingen, de diagnose miliairtuberculose niet bewezen achten.

Gaan wij thans over tot die gevallen, waarbij de röntgenfoto een der belangrijkste, zoo niet het eenige aanknoopingspunt voor de diagnose bleek te zijn.

III. VON MURALT 1916, 1 geval

Im Februar 1912 trat bei Patient V. 31 Jahr alt, Arzt, eine schleichende exsudative Pleuritis links auf. Da das Exsudat dauernd vorne an der 4. Rippe stand, wurden wiederholt kleine Exsudatmengen entfernt und durch Stickstoff ersetzt.

Physikalisch und Röntgenologisch war ausser dem Sero-pneumothorax ein haselnussgrosser runder Herd unterhalb der linken Spitze und leicht verändertes Atmen über der rechten Spitze festzustellen.

Da erkrankte der College am 8. Mai 1913 akut mit heftigem Kopfweh, Lichtscheue und mit staffelförmig in 5 Tagen bis 40° ansteigendem Fieber. Puls langsam, gespannt; elendes subjectives Befinden. Negative WIDAL'sche Reaktion, keine Roseolae, nichts Neues über den Brustorganen. Nach zwei Wochen traten die meningitischen Reizsymptome zurück, anfangs Juni relative Entfieberung auf 37°—38°. Eine Röntgenaufnahme am 30. Mai zeigte eine feinfleckige Marmorierung über beiden Lungen. Alle späteren Aufnahmen ergaben das gleiche Bild, vielleicht mit etwas distinkterer Herdzeichnung. Man sieht dass beide Lungen mit kleinen, zum Teil schärfer begrenzten, zum Teil unschärferen, rundlichen Schatten dicht überstreut sind. Nur die linken unteren Partien da, wo sich noch zur Zeit der akuten Erkrankung das Exsudat befunden hatte, erscheinen etwas freier. Die physikalische Untersuchung der Brustorgane ergab nur ganz geringe Unterschiede gegenüber dem Befunde im Frühjahr 1913.

Der Lungenbefund blieb bis zum Exitus prinzipiell gleich. Nie stärkerer Husten, nur schleimige Sekretion ohne Tuberkelbazillen.

Die Temperaturen waren andauernd leicht erhöht. Das subjective Befinden liess so wenig zu wünschen übrig, dass der Patient sich intensiv mit wissenschaftlichen Studien beschäftigen konnte.

Hatte rein klinisch der akute Beginn der Krankheit die Diagnose einer miliaren Aussaat nahe gelegt, so zeigte der weitere Verlauf so wenig die Symptome einer Miliartuberkulose, dass ein scharfer Gegensatz zwischen der klinischen Beobachtung und dem Röntgenbefund bestand. Leider gesellten sich aber im weiteren Verlauf zu dem Krankheitsbilde Komplikationen die im Januar 1914 zum Exitus führten.

Zum ersten Male wurde Mitte August eine Albuminurie konstatirt; im Centrifugat fanden sich Lymphocyten und einzelne Tuberkelbazillen.

Ende Juli kam es ganz schleichend zu einer Otitis media rechts, die sich später als tuberkulös erwies.

Mitte August bildete sich ein harter Knoten im Kopf des linken Nebenhodens. Ende Dezember erkrankte der rechte Nebenhoden in derselben Weise.

Die schwerste Komplikation, die Bildung von Solitärtuberkeln im Rückenmark und in der Medulla oblongata, kündigte sich Mitte Oktober durch ihre ersten Symptome an. Das Krankheitsbild war nun weiter beherrscht von der lokalen Erkrankung des Zentralnervensystems.

Sektion: Rechte Lunge: Pleura glatt, ohne Tuberkel. Die Schnittfläche ist dicht mit stecknadelkopfgrossen, prominenten Knötchen besetzt, die sich am frischen Preparat hart, wie Sandkörner anfühlten. Die Knötchen sind auf die Lappen ziemlich gleichmässig verteilt und von annäherend gleicher Grösse, nur der Mittellappen erscheint etwas ärmer und zuunterst erscheinen die Herde kleiner.

Linke Lunge: Die Pleura ist überall trübe und verdickt. Der Oberlappen

ist wie derjenige der rechten Lunge von hirsekorngrossen, harten Knötchen durchsetzt; nach unten hin nehmen die Knötchen an Zahl rasch ab und sind an der Basis nur noch ganz einzeln vorhanden.

Nieren: Auf der Oberfläche zahlreiche, zum Teil konfluierende, weissliche Flecke von verschiedener Grösse. Denen entsprechend ziehen weissliche, prominente Flecke, Striche und grössere Flächen durch die Rinde hinein ins Mark.

Nebenhoden: In ganzer Ausdehnung stark verdickt und höckerig. Auf der Schnittfläche findet man im ganzen Nebenhoden zum Teil derbe, zum Teil erweichte, erbsen- bis bohnengrosse Käseherde.

Gehirn: Dura und Pia so wie die Gefässe ohne makroskopische Veränderungen. In der Mantelspalte links an der Kante ein erbsengrosses, hartes Gebilde von weisslich-gelber Farbe. An der rechten Kleinhirnhämisphäre sitzt ein ähnliches Gebilde, das an die Oberfläche ragt.

Mikroskopisch erweisen sich die Herde in den *Lungen* als Miliartuberkel, die im verkästen Zentrum sehr schöne Riesenzellen enthalten und die von einer mächtigen Bindegewebeschicht umgeben sind. In den Spitzenpartien namentlich sieht man Herde, die nur noch aus Riesenzellen und faserigem Bindegewebe bestehen. In der Regel keine reaktiven Erscheinungen im benachbarten Lungengewebe.

Milz und Leber enthalten ebenfalls zahlreiche ältere Miliartuberkel mit grossen Riesenzellen.

Wanneer wij dit uitvoerige verhaal samenvatten, dan blijkt daaruit, dat hier sprake is van een patient met een tuberculeuze pleuritis, die betrekkelijk goed verliep en waarbij plotseling typheuze en meningitische verschijnselen optraden, die gedurende 3 weken aanwezig bleven en daarna weer verdwenen. De reactie van WIDAL was negatief, roseolae werden niet gevonden. Een foto genomen 3 weken na het acute ontstaan der ziekte vertoonde de bekende fijnvlekkige stippeling. Duidelijke afwijkingen van de longen waren noch subjectief, noch bij physisch onderzoek gedurende dit tijdperk aanwezig.

Patient herstelde grootendeels, hield alleen subfebriele temperatuur. Ongeveer 3 maanden later traden geleidelijk steeds duidelijker verschijnselen op, die wezen op een tuberculeuze aandoening van het urogenitaalapparaat, het rechter oor, en het centrale zenuwstelsel, waaraan patient tenslotte te gronde ging. Bij de sectie werd behalve enkele minder belangrijke afwijkingen o.a. ook miliairtuberculose van de longen en uitgebreide tuberculose van nieren en centrale zenuwstelsel gevonden.

De beschrijving der pathologisch-anatomische afwijkingen der longen laten geen twijfel aan het bestaan eener oude miliaire uit-

zaaiing. De haardjes zijn van ongeveer dezelfde grootte en gelijkmatig verdeeld. Een duidelijke afbeelding, die VON MURALT bij zijn werk voegde, toont dit voor zoover mogelijk goed aan. Het naar beneden toe minder talrijk en kleiner worden der haardjes tenminste als men de beschrijving aldus moet opvatten, komt geheel overeen met de afwijkingen bij acute gegeneraliseerde miliairtuberculose. Dat het gebied van de rechter long, dat langen tijd door het exsudaat en later ook door de stikstof gecomprimeerd was, veel minder tuberkels vertoonde, behoeft niet te spreken tegen den haematogenen oorsprong der uitzaaiing. Zoowel SPÄTH als SCHMORL, BÄUMLER en WESTENHOEFFER hebben waargenomen, dat bij miliairtuberculose bij een patient, die tevens aan een pleuritis exsudativa lijdt, het gecollabeerde longdeel geen of slechts zeer weinig tuberkels bevat.

Het microscopisch onderzoek toonde aan, dat de tuberkels bestonden uit een verkaasden haard met reuzencellen en een zeer breede bindweefselkapsel. In den top waren er, die geen kaasmassa meer bezaten, maar alleen nog bestonden uit reuzencellen en bindweefsel. Reactieve ontstekingsverschijnselen in de buurt der tuberkels ontbraken bijna overal. — Hier heeft men dus wel te doen met een genezing van miliaire tuberkels. Dat ook de milt en de lever talrijke oude miliaire tuberkels vertoonden bewijst, dat de uitzaaiing niet alleen tot de longen beperkt was gebleven.

Aangaande de klinische symptomen wil ik slechts opmerken, dat nòch direct bij het begin der ziekte, nòch later, van den kant der *longen* verschijnselen zijn opgetreden, die ook maar even het vermoeden aan het bestaan eener miliairtuberculose deden opkomen. Dit zal in hoofdstuk V nog nader ter sprake komen.

De röntgenfoto was typisch voor miliairtuberculose. Vele haardjes vertoonden bij de latere opnamen scherpere begrenzing en de laatste foto's, blijkbaar genomen, toen de uitzaaiing in engeren zin geheel overwonnen was en de perifocale verschijnselen verdwenen waren, vertoonden nog duidelijk het beeld van miliairtuberculose.

Resumeerende is het dus wel zoo goed als zeker, dat bij dezen patient op een gegeven oogenblik een uitzaaiing van tuberkelbacillen in het bloed heeft plaats gevonden, die aanleiding heeft gegeven tot het ontstaan van een geweldig groot aantal tuberkels

in beide longen en hoogstwaarschijnlijk ook in milt, lever, centrale zenuwstelsel, middenoor en urogenitaalapparaat. De uitzaaiing heeft vermoedelijk slechts één keer plaats gehad, heeft zich niet herhaald en ging gepaard met meningitische en typheuze verschijnselen. De miliaire uitzaaiing in de longen kwam tot genezing, terwijl ze in de andere, bovengenoemde organen aanleiding gaf tot progressieve tuberculeuze processen, waaraan de patient ten slotte te gronde ging. Zij heeft ongeveer 8 maanden voor de sectie plaats gevonden. De microscopische bouw der tuberkels was hiermee niet in strijd; het bleek n.l. dat alle tuberkels ongeveer hetzelfde stadium van ontwikkeling vertoonden, centraal verkaasd waren en naast vele reuzencellen een dikke bindweefselkapsel bezaten. Een tijdsduur van 2 à 4 maanden na de acute uitzaaiing, noodig voor het optreden van de verschijnselen van middenoortestis- en niertuberculose is zeer wel mogelijk, terwijl het feit, dat 6 à 7 maanden verliepen, voordat de verschijnselen veroorzaakt door een solitairen tuberkel in het centrale zenuwstelsel optraden, ook goed in 't geheel past, sinds wij weten uit de mededeelingen van DOERR e. a., dat hier juist de tuberkel een aanzienlijke grootte behoeft, alvorens hij klinische symptomen geeft.

Tenslotte nog de volgende opmerking. De patient is, zij het dan ook 8 maanden na de uitzaaiing, toch gestorven, vermoedelijk in hoofdzaak ten gevolge van de tuberculeuze aandoening van het centrale zenuwstelsel. Om twee redenen is dit voor ons van belang.

Ten eerste: Dit steunt zeer sterk de opvatting van KMENT en KORTEWEG, dat miliairtbc. wel geneeslijk is, maar dat voor den patient een groot gevaar bestaat in de uitzaaiing in de hersenvliezen (zie blz. 11).

Ten tweede: De bedoeling van dit proefschrift is de *prognose* van miliairtuberculose te bestudeeren. Wanneer men zich daarbij niet alleen beperkt tot het verloop van de acute miliaire uitzaaiing in engeren zin, maar de vraag tracht te beantwoorden, wat er tenslotte van deze patienten terecht komt, dan blijkt in casu, dat patient toch gesuccombeerd is. Ik kom hierop in het laatste hoofdstuk terug.

Hiermee lijkt mij het geval van VON MURALT voldoende besproken. Mijn conclusie is, dat, voor zoover volledige critiek moge-

lijk is, men hier wel mag spreken van een overwonnen acute haematogene miliairtuberculose der longen.

IV. Heyman 1916, 1 geval

1. Frau H. 35 Jahre. Im Frühjahr 1905 Lues; wurde mehrfach mit Schmierkuren behandelt und hatte seitdem keine Erscheinungen mehr. Seit 3 Wochen leichte Temperatursteigerungen.

Aufnahmebefund am 19. 11.'13: hochfiebernd, Sensorium leicht benommen, schläfrig, Gesichtshaut leicht gerötet; kein Schwitzen, kein Herpes, keine Nackenstarre. Temperatur 41°, Puls 84, leicht dikrot. Ueber den Lungen kein pathologischer Befund. Abdomen etwas meteoristisch aufgetrieben. Milz perkutorisch leicht vergrössert. Urin frei von Albumen. Wassermann positiv. Von Pirquet positiv. Diazo positiv. Agglunitation im Serum für Typhus, Paratyphus und Dysenterie negativ.

In Verlauf der nächsten Wochen traten keine Organsymptomen auf, die Temperatur verlief als hohe Continua.

Röntgenphoto am 28.12.'13. normal.

Das Auftreten kleiner und grösserer, knotigen Haut- Weichteil- und später auch Periostinfiltrate beherrscht im Folgenden ganz das Krankheitsbild.

Ein Knötchen am linken Handrücken hat sich geöffnet und entleert einige Tropfen schmutzig-bräunlichen, schleimig fadenziehenden Sekrets, das mikroskopisch Leukozyten und Detritus enthält.

1.3.'14. Die Temperaturen bleiben dieselben. Am linken Fuss hat sich ein gut verschieblicher, kirschkerngrosser Knoten gebildet.

15.3.'14. Auf der Röntgenplatte finden sich sämtliche Lappen der Lungen gleichmässig übersät mit unzähligen, knötchenformigen Verschattungen, der für Miliartuberkulose charakteristischen Marmorierung der Lungenfelder.

19.4.'14. Die Kulturen vom Sekret der Infiltrate auf Sporotrichose sind negativ, ebenso die Rattenimpfung. Eine Jodtherapie ist ohne jeden Einfluss auf Temperatur und lokale Prozesse. Bei Antiforminanreichung in diesem Eiter (frühere Untersuchung negativ) reichlich säurefeste Stäbchen.

1.7.'14. Die Röntgenplatte zeigt jetzt deutlich das ausgesprochene Bild von Miliartuberkulose mit Knötchen bis Erbsengrösse. Augenhintergrund ohne pathologischen Befund, keine Chorioidealtuberkel.

Ueber den Lungen hört man etwas mittelblasiges Rasseln.

1.10.'14. Status idem. Die Infiltrate am rechten Oberschenkel haben sich zu Ulcerationen entwickelt. Am Gesäss kleinhandtellergrosses, torpides, flaches Ulcus mit reaktionsloser Umgebung. Die übrigen Ulcera sind kleiner, 1—2 Markstück gross, sonst von gleicher Beschaffenheit.

30.10.'14. *Lungenbefund*: Physikalisch und röntgenografisch im ganzen unverändert. Die herdförmig desseminierte Knötchenbildung ist jetzt nicht mehr so deutlich. Leicht subfebrile Temperatur, sonst Status idem.

30.4.'15. Allgemeinbefinden gut. Patientin ist dauernd ausser Bett, meist fieberfrei. Gewichtszunahme von 4 Kilo. Innere Organe: Status idem.

3.8.'15. Status idem. Patientin ist fieberfrei, hat 69 Höhensonnenbestrahlungen gehabt. Die Fisteln sind fast völlig abgeheilt. Gewichtszunahme im Ganzen von 10 Kilo; wird auf Wunsch entlassen, weil sie sich wieder verheiraten will.

3.11.'15. Patientin kommt nach 4 Monaten wieder zur Aufnahme. Sie hat versucht zu arbeiten, konnte aber selbst leichteste körperliche Arbeit auf die Dauer nicht leisten. Insbesondere Treppensteigen war mit starker Kurzluftigkeit verbunden.

Der Befund ist folgender: Cyanose der Lippen, leichte Knöcheloedeme. Patientin hat 1,2 Kilo abgenommen. Temperaturen bis 38°. Etwas Husten, kein Auswurf.

Ueber beiden Lungenspitzen hinten ist der Klopfschall leicht tympanitisch. Die unteren Lungengrenzen sind schlecht verschieblich. Das Atemgeräusch ist vesiculär. Das Exspirium ist über den Spitzen verlängert und verschärft, mit vereinzelten groben Rhonchi.

28.11.'15. Patientin ist im ganzen fieberfrei, steht auf. Körpergewicht 62.9 Kilo.

28.1.'16. Thoraxplatte: Die Hilusverschattung ist intensiver geworden. Diffuse Aussaat sehr zahlreicher Knötchen über beiden Lungen.

15.5.'16. Guter Allgemeinzustand, blühendes Aussehen, auch bis zum Abschluss dieser Arbeit am 1.11.'16 fortdauernd.

Körpergewicht 65 Kilo.

Samenvattende hebben wij hier te doen met een patient, die gedurende 8 weken een febris continua vertoonde waarbij in deze periode geen andere duidelijke verschijnselen werden gevonden. Daarna traden infiltraten, die in abscessen overgingen, op in de huid en onder het beenvlies. In den etter werden tuberkelbacillen aangetoond. In dit stadium der ziekte vertoonde de röntgenfoto multiple kleine schaduwen. Op de latere foto's werden deze vlekjes steeds kleiner en duidelijker, ten teeken van genezing van het proces. Tenslotte genas de patient, alhoewel, zooals HEYMAN meedeelt, duidelijke cyanose en dyspnoe bleven bestaan.

De beschrijving van de röntgenfoto van dit geval, dat ook klinisch zeer moeilijk te duiden was, is ten eenenmale onvoldoende. Voorts moeten wij bedenken, dat deze patient in 1916 beschreven is, in een tijd dus, waarin de röntgenologie nog slechts een jonge wetenschap was en men aan de röntgenfoto nog niet die waarde kon hechten als tegenwoordig. Zoo sluit HEYMAN in casu peribronchitis tuberculosa en multiple bronchopneumonische haardjes niet

uit op grond van *röntgenologische* overwegingen, maar omdat men bij deze aandoeningen *klinisch* andere verschijnselen had moeten vinden. Dat dit argument voor de *röntgenologische* diagnose miliairtuberculose niet voldoende is, behoef ik niet nader uiteen te zetten. Schrijfster laat voorts uitdrukkelijk in het midden, of de uitzaaiing in casu lymphogeen of haematogeen is tot stand gekomen. Ik mag dit geval dan ook niet gebruiken als een bewijzend voorbeeld van genezing van miliairtuberculose.

Toch is deze patient voor het probleem, dat in dit proefschrift gesteld is, van groote beteekenis. Zij behoort tot die vele gevallen in de literatuur, waarbij het mogelijk, veelal zelfs waarschijnlijk is, dat een haematogene miliaire uitzaaiing in de longen heeft plaats gehad en door het lichaam is overwonnen, maar waar het bewijs hiervoor niet is geleverd.

V. Kraemer 1918, 1 geval

Th. Sch. ein 20-jähriger Mann. Vom 14. bis zum 19. Jahr war er als Schlosser tätig, 9.10.'14. kam er als Freiwilliger zur Marine und wurde Funker auf einem U-boot.

Anfangs April 1916 kam er ins Kriegs-Lazarett, dort wurde tuberkulöse Bauchfellentzündung festgestellt. Am 22.4.'16. Operation in Chloroformnarkose. Es wurde eine grosse Aussaat von Tuberkelknötchen und flächenhafte Verwachsungen konstatiert.

Röntgendurchleuchtung: Zwerchfell hoch gedrängt, die linke Spitze etwas dunkler als die rechte.

Am 5.8.'17 kam er wieder von neuem ins Kriegs-Lazarett.

Befund. Auf die Lunge keine Rasselgeräusche, Leib nicht druckempfindlich, leichtes Fieber.

Röntgendurchleuchtung: schlechte Verschieblichkeit des rechten Zwerchfells, sonst keine Besonderheiten.

18.9.'17. Patient klagt über Schmerzen im Kreuz beim Bücken, mässigen Husten und Auswurf und etwas Brennen beim Wasserlassen.

Röntgenbild der Lendenwirbelsäule zeigt völlig normalen Befund. Ascites ist nicht nachweisbar.

Es besteht kein Dyspnoe oder Tachypnoe. Lungenbefund: rechts ziemlich derbe Schallverkürzung bis unterhalb Spina. Scharfes Inspirium. Bis Spina sehr spärliches, fein bis mittelgrosses, nicht klingendes Rasseln.

Links derbe Schallverkürzung bis unterhalb Spina. Sehr scharfes, bronchovesiculäres Atmen. Ueber dem Schlüsselbein mässig zahlreiches, mittelgrosses, deutlich klingendes Rasseln, ebenso hinten bis Spina.

Der Auswurf ist spärlich, schleimig, eitrig, enthält spärliche Tuberkelbazillen.

Der Urin ist leicht getrübt, enthält etwa $^1/_4$ ‰ Albumen, reichlich Leukocyten, wenig Erythrocyten, einige Zylinder.

Der steril entnommene Urin enthält wiederholt Tuberkelbazillen. Diazoreaktion bleibt negativ.

Fachärztliche Augenuntersuchung ergibt keine Chorioidealtuberkel.

Die Temperatur ist sehr labil, in den letzten Tagen nicht mehr über 37.4° erhöht.

In het kort komen de klinische verschijnselen neer op een oude, genezen peritonitis tuberculosa en verder een open long- en niertuberculose. De röntgenfoto toonde echter een diffuse miliaire uitzaaiing over beide longen, volgens KRAEMER typisch voor miliairtuberculose.

In casu werd de diagnose alweer alleen gesteld op de röntgenfoto.

De verdediging van de diagnose op grond der klinische verschijnselen, zooals KRAEMER althans tot zekere hoogte tracht te doen, kan ons niet bevredigen. Zoo hecht hij b.v. groote waarde aan het feit, dat de pols voortdurend te frequent was in verhouding tot de temperatuur. Toch zal men dit niet graag als een werkelijk belangrijk diagnostisch hulpmiddel willen gebruiken. Voorts wijst KRAEMER met nadruk op het bloedsbeeld en beschouwt dit als een waardevolle diagnostische aanwijzing. De onderzoekingen van de laatste jaren hebben voldoende aan het licht gebracht, dat men aan het bloedsbeeld bij miliairtuberculose betrekkelijk weinig heeft. WACK vond wel in een bepaald aantal gevallen een ongeveer normale hoeveelheid leucocyten met een duidelijke lymphopenie maar constant is dat zeker niet. Zoo vonden CABOT, ARNETH, NAEGELI e. a. dikwijls een duidelijke leucopenie, terwijl MATTHES mededeelt, dat hij zeer verschillende waarden voor het aantal leucocyten vond.

Komen wij thans terug op de röntgenfoto. KRAEMER zelf sluit een peribronchitis tuberculosa disseminata in den zin van ASSMANN niet uit, waarmee dus eigenlijk het oordeel over dit geval geveld is. Men kan zich dus alleen nog maar met KRAEMER verbazen over de geringe klinische verschijnselen bij een dergelijk uitgebreid tuberculeus longproces. Evenwel verloopen multiple, productieve haardjes, welke diffuus verspreid zijn over beide longen maar meestal grooter zijn dan bij miliairtbc., wel vaker

zonder duidelijke klinische verschijnselen en worden eerst door de foto ontdekt. (Zie ook blz. 24).

Ten slotte moet men niet uit het oog verliezen, dat patient gedurende 5 jaar slotenmaker is geweest en hier dus best sprake kan zijn van een geval van siderosis pulmonum.

KRAEMER beweert, in tegenstelling met BELTZ, SCHUT, WEIL, ACHELIS en KLEWITZ, dat de differentieering tusschen de foto hiervan en van miliairtuberculose zeer moeilijk en dikwijls geheel onmogelijk is. Men krijgt den indruk, dat KRAEMER hier de röntgenologische mogelijkheden onderschat. Ook de aanwezigheid van tuberkelbacillen in het sputum zegt in casu niets. Immers, alhoewel niet alle schrijvers het eens zijn over de frequentie van tuberculose als complicatie eener pneumoconiose, vinden allen het samengaan dezer beide ziekten een vaak optredend verschijnsel. Volgens WEIL gaan zelfs 90 % der patienten met siderosis later aan tuberculose lijden. Bovendien, de patient van KRAEMER had zonder eenigen twijfel in elk geval een dubbelzijdige topcatarrh.

Dat bij het radioscopisch onderzoek van dezen patient niets van de siderosis werd gevonden, hoeft ons niet te verwonderen, daar ook bij doorlichting van een lijder aan miliairtuberculose hoogstens een algemeene, geringe vermindering in doorlaatbaarheid wordt gezien. Het is dan ook niet duidelijk, hoe KRAEMER, ondanks dit alles, wat hij zelf in zijn bespreking betrekt, toch tot de conclusie komt, dat hij hier te doen had met een „ungewöhnliche Verlaufsform von Miliairtuberkulose, ohne alle klinische Erscheinungen dieser, und ohne nachfolgen einer solchen."

VI. LOREY 1922, 1 geval

Zwanzigjähriges Mädchen, aus gesunder Familie stammend, welches im Juli 1918 eine Grippe überstanden hatte, sich aber in der Folgezeit vollkommen wohl fühlte und auch früher nicht ernstlich krank gewesen war. Am 2.7.1919 erkrankte sie plötzlich mit einmaligem Erbrechen. Seitdem bestanden Magenbeschwerden im Form von Druck vor dem Magen in wechselender Intensität und Appetitlosigkeit. Die Kranke wurde deshalb am 28.7.1919 in das Krankenhaus aufgenommen. Die Untersuchung ergab ausser einem kleinen Milztumor lediglich eine leichte Anaemie, sonst keinen krankhaften Befund. Ueber den Befund von chorioidealtuberkeln ist in der Krankengeschichte nichts vermerkt.

Das *Röntgenbild* zeigt zur allgemeinen Ueberrasschung eine dichte miliare Aussaat über beiden Lungen. Die Temperatur war unregelmässig aber nicht beträchtlich erhöht. Es wurde eine Röntgentherapie mit kleinen Reizdosen auf Lungen und Milz eingeleitet. Die Kranke entfieberte im Verlauf von etwa sechs Wochen und wurde auf Wunsch wesentlich gebessert entlassen; das Allgemeinbefinden hatte sich gehoben, Gewichtszunahme 5 K.G. Röntgenbild bei der Entlassung unverändert.

Nach 1½ Jahre hatte ich Gelegenheit die Patientin nachzuuntersuchen. Sie sah blühend und gesund aus und fühlte sich wohl. Das *Röntgenbild* der Lungen bot eine auffallende Veränderung. Die ausgedehnte, dichte Tüpfelung der Lungenfelder war vollkommen verschwunden. Die Lunge war wieder hell durchleuchtet. Man sah zunächst nur eine etwas vermehrte Lungenzeichnung im Form von feinen Bindegewebssträngen, die sich vom Hilus aus in das Lungenfeld hinein erstreckte. Bei ganz genauem Betrachten der Lungen konnte man jedoch noch feine Marmorierung der Lungenfelder ahnen.

Wil een critische studie zooals deze mogelijk zijn, dan moet men, wanneer een autoriteit op röntgenologisch gebied als LOREY de diagnose op miliairtuberculose stelt, deze onvoorwaardelijk aanvaarden.

De klinische beschrijving geeft niet tot bespreking aanleiding. Ik wil er slechts op wijzen, dat ook hier geen enkel verschijnsel aan miliairtbc. deed denken. Van belang is, dat het meisje volkomen genas en haar werk kon hervatten, terwijl ook de röntgenfoto de genezing duidelijk liet zien.

Wanneer men vraagt, wanneer de miliaire uitzaaiing heeft plaats gevonden, dan is het waarschijnlijk, dat dit geschiedde tijdens of even vóór het optreden der klinische verschijnselen, omdat bij een onderzoek 1½ jaar later de foto een duidelijke genezing toonde. Zekerheid heeft men natuurlijk niet, omdat vóór de ziekte geen foto gemaakt is.

Overigens is deze vraag wel van groot belang, omdat, wanneer het werkelijk waar blijkt te zijn, dat haematogene miliairtuberculose vaker geneest dan men vermoedt, men uit de klinische beschrijving der bekende gevallen gegevens zal hebben te verzamelen om zoo mogelijk een klinisch ziektebeeld van dezen licht verloopenden vorm op te stellen.

LOREY heeft in casu op de foto de diagnose per exclusionem gesteld, nadat hij zoowel peribronchitis tuberculosa disseminata als pseudoleucaemie, bronchiolitis obliterans, miliaire carcinose,

miliaire abscessen, bronchiolitis bij mazelen en griep en steenhouwerslong had uitgesloten.

Een enkel woord nog over de röntgenfoto's.

De tweede foto toonde op het eerste gezicht alleen nog maar vermeerderde longteekening in den vorm van fijne strengen, die zich van den hilus uit in de longvelden vertakten. Het gestippelde beeld van de eerste foto was verdwenen. „Bei ganz genauem Betrachten der Platte" zegt LOREY „konnte man eine feine Marmorierung *ahnen* (cursiveering van mij)." Men zou integendeel verwacht hebben, dat de schaduwen ten gevolge van de fibreuze verandering en afkapseling der tuberkels juist scherper zouden zijn. Dat dit niet het geval is, verklaart LOREY doordat de tuberkels hier zeer klein gebleven zijn en alleen in het begin duidelijk zichtbaar zijn geweest, door het omgevende ontstekingsachtige exsudaat. Bovendien is het mogelijk, dat vicarieerend emphyseem in de omgeving der haardjes ook een duidelijke stippeling op de foto verhinderde. M. i. schenkt LOREY te weinig waarde aan de mogelijkheid, dat een bepaald gedeelte der tuberkels in de longen werkelijk geheel geresorbeerd kan zijn, waardoor het aspect van de tweede foto ook verklaard kan worden.

Resumeerend vonden wij in dit geval een moeilijk te diagnostiseeren ziekte; de foto vertoonde afwijkingen typisch voor miliairtuberculose, welke na genezing der ziekte zoo goed als geheel verdwenen zijn.

VII. BURNARD EN SAYÉ 1924, 9 gevallen

Stelselmatig röntgenonderzoek bij een zeer uitgebreid materiaal van sanatorium-patienten heeft volgens BURNARD en SAYÉ herhaaldelijk een foto van miliairtbc. opgeleverd bij patienten, waarbij dit allerminst te verwachten was.

Voor een deel betrof dit patienten, die zelfs geen koorts vertoonden; bij een andere groep waren een aantal verschijnselen, waaronder ook koorts, aanwezig. Zij zagen dit zoo vaak, dat zij hierin aanleiding vonden, deze vormen van tuberculose min of meer als bepaalde ziektebeelden te beschouwen onder den naam van *granulie froide* en *granulie chronique.*

Alhoewel het grootste deel der patienten op den duur succombeerde, bleek toch uit den langen duur der ziekte (er waren er

onder, die van 4 jaar tot zelfs 10 jaar toe gecontroleerd konden worden, zonder dat duidelijke veranderingen in de ziekteverschijnselen optraden) of uit de pathologisch-anatomische afwijkingen, dat de miliaire uitzaaiing als zoodanig in zeker opzicht was genezen.

Wij zullen derhalve dit werk van BURNARD en SAYÉ nader moeten bespreken. Bij bestudeering daarvan blijkt op verschillende plaatsen, dat de schrijvers dezen vorm van tuberculose wel degelijk wenschen te beschouwen in verband met het klassieke beeld der miliairtuberculose, maar uit hun beschrijving volgt tevens, dat zij eigenlijk een geheel ander ziektebeeld op het oog hebben, zooals straks duidelijker zal worden. Wij hebben hier zonder twijfel te doen met een veel te ruime opvatting van het begrip miliairtuberculose.

Beginnen wij met de röntgenfoto; deze wordt als volgt beschreven:

„L'élément radiologique caractéristique c'est le nodule fin, conglomeré ou au contraire plus ou moins clairsemé. Si la répartition des nodules est très serrée et en même temps étendue, il en résulte une image „en voile" presque uniforme. Lorsque le nodule fin est plus dispersé, l'autre élement caractéristique c'est la *ligne fine* apparaissant avec netteté et ponctuée de petits nodules en chapelets plus ou moins réguliers. Le plus souvent ces fines traînées figurent une sorte de réseau, où se distinguent de petits cercles représentant vraisemblablement des lumières de bronches atteintes de péribronchite. Ce réseau et ces petites tâches lenticulées occupent soit la partie moyenne des deux poumons et se disposent alors en deux eventails symétriques à centre hilaire, soit la presque totalité des deux plages pulmonaires."

Dit geldt voor het initiale stadium. Hierbij blijft het bijna nooit, heel dikwijls ziet men dan: „vers le hile les nodules paraissent être plus volumineux et se conglomèrent plus ou moins en taches opaques de plus gros calibre." En tenslotte kunnen allerlei gecompliceerde processen optreden.

Deze beschrijving, bewijst voldoende, dat hier geen sprake is van miliairtuberculose; zij doet het meest denken aan het beeld van de peribronchitis disseminata tbc. (ASSMANN). De streepvormige en netvormige teekening vooral ook de kleine grijze ringetjes laten in dit verband geen twijfel over. Bovendien zeggen de schrijvers zelf, dat het absoluut gelijke beeld rechts en links, zooals wij dat kennen bij *acute* miliairtuberculose, hier nooit bij optreedt. Ook de „disposition à point de départ hilaire," en de veelsoortig-

heid der gevonden anatomische afwijkingen pleiten tegen miliairtuberculose. Dat hier als het ware sprake is van een soort begripsverwarring, blijkt ook uit het feit, dat de schrijvers zelve deze vormen van „granulie" gelijk stellen met de peribronchitis tuberculosa disseminata van ASSMANN en, al hebben zij tot nu toe niet voldoende microscopische onderzoekingen in deze richting gedaan, vermoeden, dat men hier moet denken aan een retrograde lymphogene voortschrijding. Alhoewel uit hun beschrijving nergens volgt, dat de uitbreiding lymphogeen en niet bronchogeen is, is het voor ons voldoende, dat, wat trouwens uit alles duidelijk blijkt, zij niet haematogeen is.

Nu wij de door BURNARD en SAYÉ beschreven gevallen niet meer behoeven te beschouwen als een bepaalden vorm van miliairtuberculose, hebben wij ook geen moeite meer met die er bij voorkomende afwijkingen, welke met miliairtuberculose moeilijk te rijmen zijn. Zoo b.v. het feit, dat alleen in Barcelona een twintig gevallen voorgekomen zijn, en in Leysin in twee jaar tijd zes gevallen. Voorts het zeer vaak voorkomend verschijnsel, dat de eene long veel dichter bezaaid is dan de andere, dat het aantal zoowel als de grootte der haarden dikwijls toeneemt van de periferie naar den hilus toe, dat in de definitie van de ziekte gezegd wordt, dat er altijd verschijnselen zijn van „sclérose apicale progressive" enz.

Het blijkt duidelijk, dat met „granulie" eigenlijk alleen bedoeld wordt, het voorkomen van kleine haardjes in de longen, zonder dat verder gelet wordt op al die kenmerken er van, die aanwezig moeten zijn, wil men kunnen spreken van miliairtuberculose.

Volledigheidshalve volgt hier de beschrijving van een der meest typische gevallen.

Mme G. 25 ans.

État général médiocre. Femme petite, notablement amaigrie (39 kilog.). Température rectale 37,5° maximum. Toux insignifiante, sèche; expectoration nulle, aucune dyspnée.

A l'examen du thorax: submatité du sommet gauche en avant, et du sommet droit en arrière. Respiration uniformément dure, granuleuse et trouble. Quelques craquements très discrets, fins, clairsemés, apparaissant à la toux au niveau de la zone d'alarme droite. Une sibilance isolée dans la base droite apparait d'une façon inconstante à la toux.

Un cliché radiographique montre: taches lenticulaires serrées ponctuant

les deux champs pulmonaires, prédominant nettement à droite, mais très étendus à gauche aussi. On remarque en outre un réseau de fines trabécules réticulées occupant les mêmes régions. Nulle part, on ne remarque de foyers d'ombre condensés en taches homogènes, ni de pertes de substance. Le diagnostic radiologique qui s'impose est, en dépit du caractère quasi-physiologique de la température, celui de tuberculose miliaire.

La malade ne fait aucun progrès à Leysin. La malade quitte Leysin à la fin d'août et rentre à son domicile. A la fin de septembre, elle meurt de méningite bacillaire.

Als men de reproductie van de longfoto bij dit geval bekijkt, blijkt daaruit, dat de rechter long inderdaad veel sterker is aangedaan dan de linker en dat de onderste deelen der longen, zoowel links als rechts zoo goed als vrij zijn. In een briefwisseling, die ik met BURNARD had, deelde hij mij ook mede, dat in verreweg de meeste zijner gevallen de peripherie der longen veel minder sterk was aangedaan en dat het aantal haardjes naar den hilus toe grooter werd. En als verder bewijs voor de bronchogene (of lymphogene) onstaanswijze van dezen vorm van tuberculose luidde het in een zijner brieven: „les granulations sont évidemment beaucoup plus confluentes dans les régions périhilaires et plus volumineuses vers les hilus." Tenslotte wijs ik er op in verband met mijn meening, dat er hier een onjuiste opvatting van het begrip miliairtuberculose bestaat, dat BURNARD en SAYÉ zelf dit geval röntgenologisch houden voor „tuberculose miliaire."

VIII. COHN 1923, 1 geval; 1925, 2 gevallen

1. Ein Mädchen von 14 Jahren kam auf die innere Abteilung mit grosser Leber und grosser Milz. Die Temperatur war nur wenig von der normalen abweichend. Das Allgemeinbefinden lag erheblich danieder. Auf Grund längerer Beobachtung und genauer Untersuchung glaubte man einen Fall van BANTIscher Krankheit vor sich zu haben und machte die Milzextirpation. Der pathologische Anatom wohnte der Operation bei. Als er die Milz durchschnitt stellte er sofort die Diagnose auf Miliartuberkulose der Milz. Eine genauere Besichtigung der Bauchhöhle während der Operation ergab eine miliare Aussaat über das Bauchfell und eine ausgedehnte subperitoneale Miliartuberkulose der Leber. *Lungenerscheinungen waren bei dem Mädchen vorher nie festgestellt worden.* Der erste Weg, den sie nach der Operation machte war ins Röntgeninstitut. Es bot sich uns das Bild der miliaren Aussaat über beiden Lungen. Nur die Unterlappen zeigten noch nicht das ausgesprochene Bild der weissen, feinen Tüpfelung. Ich lasse es dahin

gestellt, ob die Entfernung der Milz einen günstigen Effekt auf den Verlauf der Krankheit haben kann, jedenfalls entsprach es den Tatsachen, dass das junge Mädchen frischer wurde und noch jahrelang zur Nachuntersuchung zu mir kam. Was aus ihr schliesslich geworden ist, kann ich nicht sagen, da sie schliesslich nicht wieder kam. Anfragen bei dem Einwohnermeldeamt kamen zurück; wäre sie gestorben, so hätte ein diesbezüglicher Vermerk auf der Erkundigung gestanden. Während der mehrjährigen Kontrolle konnte ich ausgesprochene Heilungsvorgänge an den Lungen beobachten. In einzelnen Bezirken, besonders aber in den mittleren Lungenfeldern konsolidierten sich die kleinen Herdschatten zu grösseren Infiltraten, die eine intensivere Dichte aufwiesen. Vom Hilus aus zogen deutlich erkennbare Bindegewebszüge nach der Periferie. Das körperliche Wohlbefinden und der auch weiterhin fehlende klinische Befund an den Lungen liess nur die Deutung zu, dass die schon ausgedehnte Erkrankung auf dem Wege der bindegewebigen Schrumpfung Heilungstendenz zeigte. Nebenbei sei bemerkt, dass die Miliartuberkulose der Bauchorgane nach der Laparotomie zurückging und keinen klinischen Befund mehr bot.

Dit is een zeer belangrijk geval. Een bij laparotomie gevonden miliaire uitzaaiing van buikvlies, lever en milt, met een daarna röntgenologisch ontdekte miliairtuberculose der longen, is wel een bewijs voor een bij deze patient bestaande haematogene miliaire tuberculose van de meeste inwendige organen. Jammer dan ook, dat het verslag van de ziektegeschiedenis niet uitgebreider is. In een correspondentie, die ik met COHN gevoerd heb, deelde hij mij mede, dat de diagnose van de miliairtuberculose van de milt microscopisch werd bevestigd. Voor zoover hij wist, waren er ook in de chorioidea tuberkels gevonden. Meer details waren er van dit geval niet te krijgen. Ware hier de ziektegeschiedenis uitvoeriger weergegeven, zoo had men misschien eenige gegevens kunnen verkrijgen omtrent het tijdstip, waarop de uitzaaiing heeft plaats gehad en de mogelijkheid of er misschien meerdere uitzaaiingen hebben plaats gevonden. Thans kan men alleen zeggen, dat in de korte klinische beschrijving nergens iets staat, dat aan miliairtuberculose doet denken, zoodat dit geval hierin met de meeste andere van genezen miliairtuberculose overeenkomt.

Ten slotte nog enkele opmerkingen over de röntgenfoto. Dat hier hoogstwaarschijnlijk geen verwarring heeft plaats gehad met de foto van peribronchitis tuberculosa disseminata meen ik te mogen aannemen wegens het feit, dat COHN zelve deze ziekte bij de differentieele diagnostiek bespreekt en zegt, dat deze vorm

van longtuberculose röntgenologisch goed van miliairtuberculose is te onderscheiden.

Op de foto is de genezing duidelijk te vervolgen geweest. Vooral in de middelste longgedeelten zag COHN de kleine haardjes tot grootere infiltraten uitgroeien. De vermeerderde longteekening werd ook door COHN gezien bij de genezing der miliairtuberculose en wordt door hem toegeschreven aan het ontstaan van bindweefselstrengen.

In October 1925 heeft COHN twee nieuwe gevallen van genezen miliairtuberculose gepubliceerd.

2. Kind 10 Jahre alt, das früher an einer leichten spinalen Kinderkrankheit litt, erkrankte unter unbestimmten Erscheinungen: hohes Fieber, Abmagerung, allgemeine Prostration, Uebelkeiten, Appetitlosigkeit. Ausser einem fühlbaren Milztumor und einer lividen Verfarbung der Lippen war kein objektiver Krankheitsbefund festzustellen .Es wurden der Reihe nach Magen, Darm und Lungen mit Röntgenstrahlen untersucht. Das Erstaunen war nicht gering als das Röntgenbild der Lungen die charakteristische Tüpfelung ergab, die der Miliartuberkulose zukommt.

Die Prognose wurde also ungünstig gestellt. Das Kind erhohlte sich aber. Ich habe im Verlauf von 1 Jahre das Kind wiederholt nachuntersucht und an den Lungen immer den gleichen Befund erhoben.

3. Der 12 jährige Knabe R. litt seit 6 Wochen an Mattigkeit. Bestimmte Krankheitssymptome waren durch die klinische Untersuchung nicht zu erheben.

Das Röntgenbild ergab Miliartuberkulose der Lungen. Eine klinische Untersuchung von autorativer paediatrischer Seite stellte keine Krankheit fest. Das Kind wurde auf mehrere Monate nach der Schweiz geschickt. Zur Röntgennachuntersuchung habe ich es nicht mehr bekommen können. Erkundigungen haben aber ergeben dass das Kind wohlauf ist und erheblich an Körpergewicht zugenommen hat.

Over beide gevallen kan ik na alles, wat reeds besproken is, kort zijn. Alhoewel bij den eersten patient in de klinische beschrijving wel eenige steun te vinden is voor de veronderstelling, dat zijn ziekte het gevolg was van een haematogene uitzaaiing, was de röntgenfoto toch een groote verrassing, terwijl bij het tweede kind van symptomen eener ernstige ziekte in het geheel geen sprake is.

COHN oppert het vermoeden, dat een acute algemeene uitbreiding van tuberculose langs de bloedbaan bij kinderen misschien

beter wordt verdragen dan bij volwassenen, daar gevallen als deze in hoofdzaak bij kinderen worden beschreven.

Ondanks de onvolledigheid der beschrijving meen ik in deze twee door COHN vermeldde gevallen te moeten aannemen, dat beide kinderen een typische foto vertoonden.

IX. STIVELMAN en HENNELL 1923, 2 gevallen

1. Male, aged 20. Mother and two sisters died of a rapidly progressing tuberculous lung-trouble. July 1921 he was suddenly seized with a severe attack of hemoptysis. He remained in bed for 5 weeks. He complained on admission of a dry, hacking cough and marked dyspnea on slight exertion.

Physical exposition of the chest disclosed suggestion of cavitation in the apical field, with thickened pleura at the right base.

Röntgenologic examination disclosed definite evidence of miliary infiltration of both lungs with probable cavitation at the right apex. Examination of sputum was repeatedly positive.

After a protracted stay in bed there occurred an improvement in his general condition. Nothwithstanding, physical findings in the chest remained practically unchanged, while numerous moist râles were now discovered in the mid portion of the left lung.

A röntgenogram taken on admission, shows extensive dissemination of miliary tubercles throughout both lungfields. The tubercles appear fairly uniform in size and their hazy outline is suggestive of collateral inflammation. The tendency to conglomeration in the right basal field is also to be noted. Two and a half month later there is a definite evidence of clearing of the collateral inflammation, so that the tubercles appear more discrete. Furthermore the increased density of the tubercles as well as their tendency to arrange themselves in linear formations, are strongly suggestive of fibrosis. This evidence of fibrosis is particulary striking in the right basal field, where instead of the conglomerate tubercles seen in the first plate, there now appear dense radiations from the hilum region.

The changes noted on the röntgenogram taken one year after admission are the most remarkable. Here the extensive disseminations of miliary tubercles throughout both lungfields, which is so apparently on the first plate, can no longer be seen. Instead there is marked hilumfibrosis, with increased lungmarking throughout and only questionable evidence of infiltration in the upper lobes can be noted.

The striking features of the series of röntgenograms are the marked clearing and fibrosis, and particularly the evidence of resolution, which they apparently show to have occured in areas previously the seat of extensive miliary tuberculization.

2. Woman, aged 30, complaining of cough, dyspnea and malaise. No-

vember 1918 she had a sudden attack of a moderately severe hemoptysis followed by marked constitutional symptoms, including fever from 101 to 102, severe dyspnea and general prostration confining her to bed for more than four weeks. Shortly afterwards she was admitted to a sanatorium, where her general condition improved.

In July 1921 she began to loose weight and strength rapidly and experienced persistent afternoon rise of temperature as well as dyspnea on slight exertion.

Physical examination: bilateral upper lobe infiltration with cavitation in the right apical field; *röntgenologic examination* disclosed miliary infiltration throughout both lungs, more extensive in the upper lobes and especially marked on the right side. The sputum was consistently positive.

During her stay at the sanatorium her condition has improved. Her cough has become less distressing, expectoration has diminished and the dyspnea has become less marked. She has gained in weight and strength and is able to be up and about.

Ook in deze beide gevallen is de diagnose alleen gemaakt op de röntgenfoto en had zonder deze zeker nooit kunnen worden gesteld.

Het eenige *klinische* symptoom, wat beide patienten vertoonden en wat gerekend mag worden tot de typische verschijnselen der acute miliairtuberculose was de dyspnoe. In de ziektegeschiedenis van den eersten patient staat echter „marked dyspnea on slight exertion" wat toch wel principieel verschillend is van de typische dyspnoe-in-rust bij betrekkelijk geringe afwijkingen bij het physisch onderzoek, zooals voorkomt bij acute miliairtuberculose. Ook de tweede patient vertoonde slechts „dyspnea on slight exertion." Dat iemand, die reeds gedurende vier jaren lijdende is aan tuberculosis pulmonum en bij physisch onderzoek blijkt te hebben een infiltraat van beide bovenkwabben met een caverne in den rechtertop, heel wel dyspnoe bij lichte inspanning kan vertoonen, zonder daarbij aan miliairtuberculose behoeven te lijden, behoeft geen nadere uiteenzetting.

In de beschrijving der *röntgenfoto*, die in verband met haar beteekenis voor de diagnose veel te kort is, worden differentieel diagnostisch alleen de pneumoconiosen en de miliaire carcinose van de long genoemd. Aangaande de mogelijkheid van verwarring met pneumoconiose lezen wij:

„Moreover, the röntgenographic appearance of the lungs in both instances is essentially similar. Even the presence of a fibroid process in the upper

lobes of the lungs does not necessarily settle the diagnosis, for, as it is well known, the pathological changes engendered by long standing pneumoconiosis may very strikingly resemble the changes seen in advanced fibroid phthisis. It is only the careful inquiry into the previous history of the patient, particularly into the occupational hazards to which he may have been subjected, together with the repeated examinations of the sputum that make possible a differential diagnosis", enz.

In tegenstelling met den geest van de rest van dit artikel en ook met wat in hoofdstuk II is uiteengezet, spreekt uit deze woorden wel wat al te weinig vertrouwen in de differentieel diagnostische mogelijkheden van de röntgenfoto op dit gebied.

De uitspraak, dat de röntgenfoto bij pneumoconiose en miliairtuberculose „essentially similar" is, is niet bevorderlijk voor het vertrouwen, dat wij in deze röntgenologische diagnoses kunnen stellen. Ook hebben de schrijvers m. i. het begrip miliairtuberculose veel te ruim genomen. Zij zeggen n.l.: „it is only rarely, that we find a chronic case in which the miliary tubercles are diffusely and uniformely scattered throughout both lungs." Men vraagt zich af, wat er dan nog van het typische röntgenbeeld der miliairtuberculose overblijft.

In hetzelfde kader past de beschrijving van de röntgenfoto in het tweede geval. „Röntgenological examination disclosed miliary infiltration throughout both lungs more extensive in the upper lobes and *especially marked on the right side*" (cursiveering van mij).

Wanneer men bedenkt, dat bij deze patient beide toppen geinfiltreerd waren en juist rechts een caverne bestond, dan ligt na het bovenstaande voor de hand om niet aan een miliairtuberculose te denken, doch aan een diffuse bronchogene of desnoods lymphogene uitzaaiing, al of niet veroorzaakt of bevorderd door de haemoptoe.

X. Kern en Johan 1923, 1 geval

Helene T., 23 Jahre alt, wurde am 17.7.1920 wegen ihres, seit einer Woche andauernden, bis 39° C. steigenden Fiebers aufgenommen. Ausser dem mit dem Fieber einhergehenden schlechten Gemeingefühl hatte sie keine Klagen. Die physikalische Untersuchung ergab keine Abweichungen vom normalen Befund. Kochbacillen waren im Sputum auch nach wiederholter Untersuchung nicht nachweisbar. Keine Milzvergrösserung. Positive Diazoreaktion. Bei 38.2° C. Aufnahmetemperatur Puls per Minute 120.

Zahl der weissen Blutkörperchen 7300. — Agglutinationsprobe auf Typhus-Paratyphusgruppe negativ.

Da die Kranke ständig 38—38.5° C. steigendes Fieber, frequente Herzaktion, mässige Dyspnoe und Cyanose hatte, mussten wir an Miliartuberkulose denken. Die Röntgenaufnahmen der Brustorgane der Kranken hatten unsere supponierte Diagnose bestätigt. Beide Lungenfelder erschienen nämlich auf den Röntgenplatten von zahlreichen, reiskorngrossen und auch kleineren, nicht konfluierenden rundlichen Herdschatten überstreut. Diese Herdschatten waren besonders um beide Hilus, aber vereinzelt auch im ganzen Bereich der Lungen sichtbar. Ausserdem zeigten die Röntgenplatten auf der rechten Seite eine vermehrte Intensität des Hilusschattens mit einigen vergrösserten Lymphdrüsen und im rechten Lungenfelde einige verkalkte linsengrosse Herde. Auf einer neueren — nach einem Monat (am 22.5.1920) gemachten Aufnahme waren dieselben Veränderungen nachweisbar.

In den übrigen Organen waren keine auf miliare Eruption hinweisende Symptome wahrzunehmen. Mit dem Augenspiegel konnte man aber im Augenhintergrund zwei solitäre hanfkorngrosse Tuberkel auffinden.

Auf grund des obigen Befundes wurde also die Diagnose unserer Kranken auf Miliartuberkulose gestellt. Nach einer 6 wöchentlichen klinischen symptomatischen Behandlung hatte sich aber der Zustand der Kranken — gegen unsere Erwartung — derart gebessert, dass sie am 9.6.1920 mit subfebrilen Temperaturen und mit einer Gewichtszunahme von 1½ Kg. zwecks Erholung aus der Klinik entlassen wurde.

Nach einem 3 monatlichen ländlichen Aufenthalt war Ende September 1920 ihre Körpertemperatur ständig unter 37° C. Über ihren Lungen waren fast keine perkutorischen und auskultatorischen Veränderungen wahrzunehmen. Doch waren auch auf den neuerlich nach dieser Zeit von den Brustorganen gemachten Röntgenaufnahmen die früheren reiskorngrossen und kleineren Herdschatten zerstreut in grosser Zahl sichtbar.

Dieser im klinischen Sinne als geheilt zu betrachtende Zeitabschnitt dauerte 7 Monate. Anfangs Februar 1921 aber befiel die Kranke wieder ein Fieber. Sie bekam heftige Kopfschmerzen und Delirien. Sie schrie öfters bei der Nacht auf. Auf Grund dieser Klagen wurde sie mit gestörtem Bewusstsein, ausgesprochener Nackensteifheit, taches cérébrales und halbseitiger Facialparese wieder auf die Klinik genommen. Die durch Lumbalpunktion unter grossem Druck gewonnene Cerebrospinalflüssigkeit mit ihrer positiven Nonne-Appelt- und Pandyreaktion, mit positiver lymphocytärer Pleocythose sicherte die, auch aus ihren klinischen Symptomen feststellbare Diagnose der basilären tuberkulösen Gehirnhautentzündung. Diese Meningitis verursachte am 17.2.1921 den Tod der Kranken. Die klinische Diagnose der Leiche lautete damals: *Tuberculosis miliaris sanata. Meningitis basilaris tuberculosa.*

Dit geval is om meer dan een reden van bijzondere beteekenis. Allereerst is dit nu eens een patient, waarbij de röntgenfoto *niet*

buiten alle verwachting tot de diagnose voerde, maar waarbij van te voren reeds *klinisch* de vermoedelijke diagnose gesteld was.

Voorts werden in casu twee solitaire chorioideaaltuberkels gevonden.

Een derde bijzonderheid bij deze patient is het feit, dat de diagnose ongeveer 10 maanden later door de sectie kon worden bevestigd. Het sectieverslag luidde:

Die Lungen waren etwas vergrössert, ihre Schnittflächen mässig hyperämisch; sie waren mit möglichst gleichmässig verteilten hirsekorngrossen und auch kleineren sehr scharf abgegrenzten grauweissen Knötchen durchsetzt, die sich von der Schnittfläche etwas abhoben. Ausser diesen waren noch ab und zu einige erbsen- bis bohnengrosse massive Knoten wahrnehmbar, deren Schnittfläche aus einer blassgelben lockeren Masse bestand und mit einem narbigen Ring umgrenzt war. In der Milz waren keine tuberkulösen Herde nachweisbar. In der Mark und Rindensubstanz der Nieren waren zerstreut hirsekorngrosse gelblichweisse Knötchen wahrnehmbar. Auf den Oberflächen der Nieren wurden noch Einkerbungen von unregelmässiger Form vorgefunden, denen in der Rindensubstanz von hirsekorngrossen gelblichweissen Knötchen umzingelte weisslichgelbe Partien entsprachen. Im unteren Teile des Ileums waren einige linsengrosse Geschwüre mit unregelmässigem Rand, denen entsprechend auf der Serosa des Darmes mohn- bis hirsekorngrosse gelbliche Knötchen sich befanden.

Die Gehirnsubstanz war massiv. Die weichen Häute an der Gehirnbasis waren durch ein zulziges gelblichgraues Exsudat verdickt, in dem feine gelbliche, käsige Knötchen zu finden waren. Am oberen Teil des vorderen Gyrus centralis waren die weichen Häute ebenfalls verdickt, sie hatten eine gelblichweisse Farbe. Dieser Stelle entsprach in der Hirnsubstanz ein ungefähr mandelgrosser gelber, käsiger Tuberkel, dessen Rand ein graugelbliches Gewebe bildete.

Auf Grund des Sektionsbefundes nahmen wir an, dass die Kranke an Meningitis basilaris tuberculosa gestorben ist.

In den mikroskopischen Schnittpräparaten des Lungengewebes fanden wir aus epitheloiden Zellen bestehende Tuberkel mit einigen LANGHANS*schen* Riesenzellen. Die epitheloiden Zellen waren mit einer aus fibrösem Bindegewebe gebildeten Kapsel umfasst, die die Tuberkel von ihrer Umgebung scharf trennt. Dieses Bindegewebe zeigte teilweise eine hyaline Umwandlung. Die grösseren käsigen Herde waren mit noch breiteren, meistens hyalinentarteten bindegewebigen Kapseln umfasst.

Die Untersuchung der übrigen Organe ergab grösstenteils das ähnliche Bild. Die Tuberkel waren überall mit einer bindegewebigen Kapsel umfasst. Die Bildung solcher bindegewebigen Kapseln beansprucht jedenfalls längere Zeit. Die beschriebenen Tuberkel waren also älteren Ursprungs. Laut Angabe der Krankengeschichte litt die Kranke ca. 10 Monate vor ihrem

hystologischen Bildes müssen wir annehmen, dass die *damals gebildeten Tuberkel sich nach einem gewissen Wachstum vernarbten.* Nur einige wuchsen weiter, die sich später verkästen und zuletzt vernarbten. Die tuberkulöse Infektion war also neueren Datums. Die Infektion stammt wahrscheinlich aus dem Herd in der Hirnsubstanz.

Uit dit sectieverslag blijkt duidelijk, dat de miliaire uitzaaiing van tuberkels, die gepaard ging met de bekende klinische verschijnselen, door het individu overwonnen werd, hetgeen anatomisch tot uiting is gekomen in de sterke bindweefselafkapseling der afzonderlijke haardjes. In de longen waren de tuberkels „möglichst gleichmässig verteilt". Dit is een waardevolle mededeeling, daar de foto zulks niet deed verwachten, aangezien daarbij de „Herdschatten besonders um beiden Hilus, aber vereinzelt auch im ganzen Bereich der Lungen sichtbar waren". Ook de weinig zeggende reproductie van de longfoto kan ons hierin niet verder helpen. Wij hebben hier dus de merkwaardige situatie van een op de beschrijving afgaande niet geheel onaantastbare röntgenologische diagnose, waaraan door de obductie echter alle twijfel wordt ontnomen.

Voorts werden twee solitaire chorioideaaltuberkels gevonden.

Merkwaardig zijn verder de uitgebreide tuberculeuze veranderingen van hersenen en hersenvliezen. Johan en Kern schrijven m.i. terecht den doodelijken afloop toe aan een nieuwe infectie der meningen, hoogstwaarschijnlijk uitgaande van de oude afwijkingen, aldaar ontstaan bij de algemeene haematogene uitzaaiing. Dit past volkomen in het door Kment en Korteweg uitgewerkte systeem (zie blz. 11).

De beteekenis van het feit, dat deze patient ten slotte toch aan tuberculose is gestorven, zal in hoofdstuk V nader worden besproken.

XI. Blaine 1924, 3 gevallen

1. Male, aged 36. He does not look ill, complains of a moderate cough and raises a small amount of sputum. He has had a pulmonary hemorrhage several years ago, which was not accompanied by any other symptoms. Repeated examination of recent sputum failed to show any tubercle bacilli.

Röntgenexamination: disseminated, multiple, small, dense shadows are evenly distributed in all parts of the lungfields. Viewed stereoscopically, these shadows represented calcified foci in the pulmonary tissues. The patient

has worked for a brief period (three weeks) laying a cement sidewalk. This is the single instance in which he was so occupied; a silicosis can also be ruled out.

It is highly probable, that these unusual shadows represent the sequence of a sudden increase of body resistance to a showering of tubercle bacilli, which gained entrance in the arterial trunks.

2. Male, aged 34. He is an automobile-mechanic. *Clinical findings* are practically negative in auscultation, palpation, sputum etc. The *röntgen-findings* show a dissemination of small, hardlooking, sharply bordered shadows, that represent calcified foci in the lungs. The spots lie not as close to each other as those found in case 1. This brings up the question whether a large number of the tubercles in the intervening areas did not undergo a calcification necrosis, as might have been the course in LOREY's case, but involuted and were later absorbed.

3. Male, aged 24. He doesn't look apparently ill, complains of pains in the chest and in the stomach. In May 1922 he had four hemorrhages from the lungs, accuring at very short intervals. He was instructed to go to bed but remained about home. In January 1922, he commenced to have pains in his left chest, in August he complained of some shortness of breath and was treated for „lung trouble". Microscopic studies revealed repeated positive sputum. He has had no positive sputum recently.

The *röntgenfindings* show a number of small calcified areas fairly evenly distributed throughout both lungfields. Here again we see the millet-seed-size shadow densities similar to those, noted in the preceding cases, though more widely separated, which one has reason to believe represent healed calcified tubercles.

Deze drie gevallen kunnen gevoegelijk samen besproken worden.

In de zeer korte, onvolledige ziektegeschiedenissen staat hoegenaamd niets, dat aan miliairtuberculose doet denken.

Wat nu de röntgenfoto betreft, hierop vindt men slechts diffuus verspreid kleine schaduwen, die aan kalkhaardjes worden toegeschreven. Ook op de door BLAINE aan zijn artikel toegevoegde reproducties zijn zij te zien, waarbij direct hun betrekkelijk groote afmeting en gering aantal opvalt. De schrijver zelf merkt op, dat deze schaduwen in het 3e geval „more widely separafed" zijn dan bij de twee andere patienten. Nu gaat het toch niet aan, om bij het vinden van een betrekkelijk klein aantal kalkhaardjes, zelfs indien zij min of meer diffuus verspreid zijn over beide longvelden, maar direct te besluiten tot het bestaan van een genezen miliairtuberculose, waarbij het meerendeel der haardjes blijkbaar

totaal geresorbeerd is en de rest in kalkhaardjes is overgegaan. De waarde van dergelijke waarnemingen voor het probleem van de geneeslijkheid der miliairtuberculose is moeilijk te bepalen. Geheel zonder beteekenis zijn zij zeker niet. Zij dienen onder groot voorbehoud te worden aanvaard, zoolang er niet een aanzienlijk aantal met goede klinische waarneming en uitvoerige beschrijving van bekend is. Als er voldoende geleidelijke overgangen zijn van deze foto's naar die, welke men zonder eenigen twijfel als genezen miliairtbc. moet duiden, krijgen zij meer beteekenis en dan pas wordt de waarschijnlijkheid groot, dat ook de afwijkingen op deze foto's de resten van genezen miliairtuberculose kunnen zijn.

Ook Blaine zelf beschouwt zijn gevallen niet voor absoluut bewijzend, gezien zijn opmerking: „although lacking post mortem proof, it is highly probable, that the 3 cases here reported are to be considered as instances of healed calcified miliary tuberculosis of the lungs". Zoo was ook de algemeene opinie bij de discussie naar aanleiding van de demonstratie dezer gevallen in de vergadering van de „American Roentgen Ray Society". „The consensus of opinion was, that there is no proof, that these lung-findings represent healed miliary tuberculosis, but that after all this seems the most reasonable explanation".

XII. Northrup 1914, 1 geval
XIII. Baer 1924, 1 geval
XIV. Middleton 1925, 1 geval
XV. Preston en Jeaffreson 1925, 1 geval
XVI. Kahn, 1926, 1 geval

1. Male aged thirty nine, complaining of weakness. This condition dated back six years when he acquired syphilis.

Indefinite gastric symptoms, coupled with loss of weight led to his admittance to a tuberculosis sanatorium. Slight cough had developed at this time, but the sputum examinations were repeatedly negative for tubercle bacilli.

The past medical history is possibly significant in the occurence of a chronic cough in childhood, leadpoisoning in 1916, influenza in 1919 and pleurisy in 1919.

The patient had been a painter for 20 years.

Physical examination showed no suggestive findings. Certain equivocal findings at the apices led to a stereoscopal study of the chest with the

following result: The entire lungfields show diffused calcified areas, nodular in form, from 1 to 3 m.m. in diameter. The basal fields are more markedly stippled than are the apices. These calcified nodules extend peripherally beyond the bronchial lymph nodes, but in many locations occupy sites corresponding to the smaller bronchial bifurcations. The hilum lymph nodes are considerably enlarged and contain much calcified deposit.

The blood WASSERMANN was negative. The cerebrospinal fluid showed a four plus WASSERMANN reaction.

2. E. D. aged 15 years, was admitted for early phtisis. Three months before, she had gradually begun to feel weak and easily tired, developed a slight cough and once brought up a few streaks of blood. At the same time she noticed a marked „puffiness" of the eyelids, for which she was treated for subacute nephritis, a trace of albumen having been found in the urine at this time. She has had a severe illness with fever and acute pains all over, about four weeks. There was no family history of tuberculosis, the patient did not look particularly ill, very little cough, temperature normal.

Repeated careful *physical examinations* showed a normal chest. A *radiogram* however was suggestive of an acute miliary tuberculosis. A diffuse miliary motling is observed througout both lungfields. Patient had never been engaged in any dusty occupation. A second film showed the same state of affairs. Sputum examination positive. Subsequently however there have been 7 successive negative examinations.

There were found to be symmetrical enlargements of the parotis, submaxillary and lacrymal glands.

Bloodcount: 5.600.000 red cells, haemoglobin 90 %, leucocytes 10.000. A differential count showed 62.5 % leucocytes, 6.5 % hyalines and 31 % lymphocytes.

The urine was normal.

3. Boy, aged 11 years, was brought to the hospital because of asthmatic attacks, and remained for 5 days. The temperature during this time was normal.

Physical examination. The boy was moderately well developed. The lungs on percussion were normal. On auscultation a few scattered moist râles were heard. An intracutaneous injection of tuberculin, 0.1 mg., produced no reaction. A röntgenogram of the chest revealed small opaque areas scattered throughout both lungs even to the margins. There was no evidence of an accumulation of these in the vicinity of the roots of the lungs. *Stereoscopic plates* showed, that the nodules were situated in the lung substance. The nodules were roughly uniform in size and appeared to be small areas of calcification.

Course. The boy has been under observation for nearly four years. His health has remained good. His asthmatic attacks are infrequent. Several recent röntgenograms show exactly the same picture, as did the first.

Subsequent tuberculin tests were made. There was a definite reaction on injection of 5 mg. of tuberculin intracutaneously.

4. John S., 9 years. The interest in this case rests on these points: a suggestive previous history, a positive x-ray picture, „tubercles on the lungs", good general condition, discharged having no fever.

Previous history: whooping-cough, measles and an indefinite history of tuberculosis of the lymph nodes just over sternum and neck.

Examination: Bright boy, does not look ill, not dyspneic, slightly cyanotic, lips very red, lungs and abdomen negative. A few moist râles, most of which clear up on deep breathing; while in hospital, up and about, comfortable always cyanosed, notably about the ears and lips also finger nails. Fluoroscopic examination confirms ray-plates described above.

5. C. H., aged 44, was first seen February 2, 1924. He gave a history of cough, expectoration, fever and loss of weight for several months, with increasing shortness of breath on exertion. Pericarditis one year previously with probably tuberculosis at the same time.

Physical examination revealed an emaciated, dyspnoeic, rather sick individual. The temperature was 101°, pulse 108, respiration 28.

The abdomen contained considerable fluid and measured 32 inches in circumference at the umbilicus. Slight oedema of the shins and ankles was present.

The right lung showed impaired percussion resonance throughout, with universal indeterminate râle formation. The left lung showed similar universal râle formation with marked depression of the entire anterior thoracic wall, as in an old chronic empyema. Decided percussion flatness and deminished breath-sounds existed over the precordia, entire axilla and from the base posterior to a level with the lower scapular angle.

The sputum was positive for tubercle bacilli. The urine and feces were negative.

X-ray picture of the chest, February 2, and April 22, 1924 showed diffuse universal bilateral confluent miliary tuberculosis with pericarditis.

Much to my surprise, within a few weeks the peritoneal fluid disappeared completely without tapping and the temperature commenced to fall, with rapid diminutions of cough and expectoration, disappearing completely in four months' time. By that time the chest râles were greatly reduced, with coincident marked improvement in general condition. After an eight months' hospital residence, patient left for his home. The x-ray picture at that time showed some clearing of his process.

Rest-cure was continued at home reasonably efficiently.

This patient was re-examined in San Antonio April 20, 1925. Symptoms of tuberculous disease activity continued absent. Both lungs showed a few scattered dry râles. The percussion flatness in the left axilla and lower back persisted unchanged. The x-ray confirmed the marked clearing of the process indicated by the physical examinations and clinical improvement.

Bovenstaande 5 gevallen vertoonen alle groote overeenkomst met de drie patienten van BLAINE. Ik kan derhalve met een korte bespreking er van volstaan.

MIDDLETON noemt multiple gummata van de longen als differentieel diagnostische mogelijkheid. Volgens BLAINE is bij genezen miliairtbc. de longteekening tusschen de afzonderlijke haarden op de röntgenfoto normaal, terwijl bij verkalkte gummata van elken haard uit bindweefselstrengen in de peripherie uitstralen. Op grond van de afwezigheid dezer bindweefselbundels besluit MIDDLETON tot de diagnose van genezen tuberkels. Hiertegen kan men aanvoeren, dat bij genezen miliairtbc. de longteekening tusschen de afzonderlijke haardjes niet normaal behoeft te zijn, en dat voorts van deze beide, zeer zeldzame afwijkingen der longen te weinig bekend is, dan dat men aan dergelijke verschillen differentieel diagnostische waarde kan toekennen.

Naar aanleiding van den patient van PRESTON en JEAFFRESON wil ik er alleen op wijzen, dat voor een zoo zeldzaam geval het noemen van anthracosis als eenige andere mogelijkheid wel zeer onvolledig is.

Tenslotte nog deze opmerking. De ziekte van MICULICZ kan gepaard gaan met leucaemie en juist hierbij zijn röntgenfoto's beschreven, die niet van die bij miliairtbc. zouden zijn te onderscheiden. In casu wees echter het bloedsbeeld niet op het bestaan eener leucaemie.

In het geval van BAER, evenals in dat van KAHN, blijkt op de reproductie van de röntgenfoto, dat ook hier weer het aantal haardjes relatief klein is en de afmetingen der afzonderlijke schaduwen grooter zijn dan die bij een typische foto van miliairtuberculose. Ook de uitdrukking „confluent miliary tuberculosis" boezemt niet veel vertrouwen in.

In geen der boven beschreven vijf gevallen bestaan dan ook m.i. voldoende aanwijzingen, om de diagnose op genezen miliairtuberculose te stellen.

XVII. AMELUNG en VON HECKER 1925. 5 gevallen

1. J. E., 22 Jahre. Nie krank. Mai 1923: Seit 1½ Jahren rauher Husten, kein Auswurf, glaubt blutarm zu sein, Herzklopfen; mitunter Schwitzen nachts; geringe Gewichtsabnahme. Befund: Guter Ernährungszustand.

Kein Auswurf. Nach Körperbewegung cyanotische Lippen. Linke Spitze verschärftes Atmen, mit geringem Giemen; keine Schallabschwächung; sonst kein Befund auf der Lunge. Temperatur normal. Bei Durchleuchtung Lungenfelder durchsetzt von zahlreichen hirsekorn- bis pfennigstückgrossen Verdichtungsschatten, die im wesentlichen überall gut gegeneinander abgesetzt scheinen. Linke Spitze sowie die untersten und seitlichen Lungenteile erscheinen verhältnismässig frei, Oberhalb des Hilus beiderseits dichte, scharf gegen das Lungenfeld abgesetzte Schatten (Drüsenpakete). Fünfviertel Jahre später (hausärztliche Mitteilung): Vollkommen beschwerdefrei. Lungen ausc. und perk. o. B. Lungen bei Durchleuchtung: Dichter Hilus, sonst o. B.; keine Platte gemacht.

2. R. M., 28 Jahre. Februar 1920 Spitzenkatarrh, der gut ausheilte. November 1923 Husten, Abmagerung, Fieber. Rechte Spitze Schallabschwächung mit verschärftem Atmen; keine katarrhalischen Geräusche; Röntgenplatte: Ganzes Lungenfeld wie übersät mit zahllosen scharf umschriebenen, nahe beieinander stehenden Schattenflecken, die scharf gegeneinander abgegrenzt fast die ganzen Lungenfelder gleichmässig durchsetzen. Nur an vereinzelten Stellen, besonders rechts fliessen die Herde zusammen; linke Spitze verhältnismässig frei. Rechte Spitze im Ganzen etwas kleiner und fleckig getrübt. Hilus breit, links stärker als rechts; dem Aortenschatten aufsitzend dichter, gegen das Lungenfeld scharf abgesetzter Schatten (Drüsenpaket). $^3/_4$ Jahre später nach längerer Heilstättenbehandlung: Lungenbefund unverändert. Seltene Temperatursteigerungen, Allgemeinbefinden gut. Platte ergibt dasselbe Bild, nur erscheinen die einzelnen Herde noch schärfer begrenzt.

3. S. H., 23 Jahre. Ins Krankenhaus eingeliefert wegen Amyloid der Nieren und des Darms. Lungen: Rechte Spitze geringe Schallabschwächung, Atemgeräusch hier verschärft. Nirgends Rasseln. Röntgenbefund: Zwerchfell gut beweglich. Ganzes Lungenfeld rechts $>$ links durchsetzt von spärlichen, grösstenteils scharf umschriebenen, hirsekorn- bis linsengrossen Schattenflecken; die seitlichen und unteren Teile sowie die Spitzen sind verhältnismässig frei. Paratracheale Drüsenschatten beiderseits. Eine Woche nach Röntgenaufnahme infolge des Nierenleidens Exitus. Obduktionsbefund (Pathologisches Institut Frankfurt) ergibt folgenden Lungenbefund: Disseminierte, aber spärliche z. T. verkäste, z. T. indurierende Tuberkulose der Lungen.

4. P. K., 20 Jahre. Prostituierte. Immer gesund; kam aus Gefängnis. Im Laufe antiluetischer Kur Husten, Auswurf, Nachtschweisse. Derbe cervicale Drüsen. Über beiden Unterlappen vereinzeltes feines Rasseln, sonst über Lungen kein Befund. Röntgenbefund: Ganzes Lungenfeld einschliesslich Spitzen von zahlreichen z. T. gut gegeneinander abgesetzten, z. T. zusammenfliessenden Verdichtungsschatten durchsetzt. Das linke

Lungenfeld erscheint nicht ganz so stark befallen. Hilus dicht. Im rechten Unterfeld erbsengrosser dichter Schattenfleck (GHONscher Herd). Hohes Fieber. Zunehmender Verfall. Auftreten infiltrativer Erscheinungen auf der Lunge. Kehlkopfulcera. 3 Monate nach erster Röntgenuntersuchung Exitus. Obduktionsbefund ergibt chronische undirierende und disseminierte Lungentuberkulose beiderseits. Ulcerierende Larynxtuberkulose.

5. W. H., 28 Jahre. Vor 5 Jahren Pleuritis, sonst stets gesund. Seit einigen Monaten Nachtschweisse, Husten, Auswurf, Stiche auf der Brust. Anschwellung des rechten Handgelenks, vom Chirurgen als tuberkulös angesprochen. Auswurf Tbc. +. Remittierendes hohes Fieber. Schallabschwächung über beiden Oberlappen mit rauhem Atmen, keine Rasselgeräusche. Drüsen am Kieferwinkel beiderseits. Röntgenbefund: Ganze Lunge ziemlich gleichmässig durchsetzt von zahlreichen punktförmigen, scharf umschriebenen, gut gegeneinander abgesetzten Verdichtungsschatten. Hilus ziemlich dicht. Links interlobäre Schwarte. In den nächsten Wochen trat feuchtes Rasseln auf den Lungen auf. Erscheinungen von Hodentuberkulose. Menigitische Erscheinungen. 6 Wochen nach Röntgenbefund Exitus. Obduktion: Miliare Aussaat in Lungen, Leber und Milz. Menigitis tuberculosa. Käsige Tuberculose der Samenblasen und des Nebenhodens, WEIGERTscher Venentuberkel im Hauptast des Vena pulmonalis des rechten Oberlappens.

De beschouwingen die AMELUNG en VON HECKER aan de beschrijving van deze gevallen aanknoopen, kunnen tot groote verwarring aanleiding geven. Zij betoogen in een uitvoerig artikel, dat alle haematogeen ontstane uitzaaiingen in de longen tot één groep moeten worden gerekend en dat de acute miliairtuberculose daar evenzeer in thuis behoort als vormen, waarbij slechts geringe uitzaaiingen plaats vinden. Dat AMELUNG en VON HECKER sommige hunner genezen gevallen echter wel degelijk tot de „echte" miliairtuberculose rekenen, blijkt o.a. daaruit, dat zij de gevallen van VON MURALT, KERN en JOHAN en ASSMANN als soortgelijk beschouwen en hun eerste twee patienten (zie boven) als voorbeelden aanhalen van genezing van den acineus-productieven vorm der miliairtuberculose. Maar aan den anderen kant betrekken zij ook de casuistiek van STAUB ÖTTIKER en GRAU in hun besprekingen. Wanneer men nu weet, dat GRAU alleen vijftig gevallen van genezen miliairtbc. zou gezien hebben, dan begrijpt men, dat deze toch iets anders moet bedoelen, dan de hooge uitzonderingen, die door ASSMANN, VON MURALT, KERN en JOHAN, LOREY en COHN worden beschreven. Inderdaad rekent GRAU tot zijn casuistiek ook die

gevallen, waarbij slechts een gedeelte der longen is aangedaan, indien de verdeeling der haardjes in dat gebied maar gelijkmatig is.

Een blik in de beschrijving der röntgenologische afwijkingen in de gevallen van AMELUNG en VON HECKER is dan ook voldoende om aan te toonen, dat hier geen sprake is van miliairtuberculose in den juisten zin van het woord. Ik wil hier nog aan toevoegen, dat m.i. deze schrijvers zelfs niet overtuigend hebben aangetoond dat bij hun patienten de uitzaaiing langs *haematogenen* weg ontstaan is.

XVIII. HEINEKE 1917, 1 geval

Status vom Nov. 1916: Ausreichender Ernährungszustand, ausser Heiserkeit keine Klagen. Kleinblasiges, nicht klingendes Rasseln über der rechten Spitze und links vorne bis Höhe der 4. Rippe. Sputum 10 c c.m. schleimig. T. B. —, Temperatur während der 10 tägigen Beobachtung normal, Puls um 80, WASSERMANN stark positiv. Kehlkopfbefund: je ein Geschwür auf dem hinteren Stimmband, Infiltrat der hinteren Larynxwand mit Ödem beider Aryknorpel.

Röntgenplatte: Im linken Spitzenfeld 2 strangartige, derbe, ca. 2 cm. lange Schatten im Form eines rechten Winkels. Rechter Hilus verbreitert mit mehreren bis linsengrossen rundlichen Fleckschatten. Beide Lungenfelder dicht von punktförmigen bis stecknadelknopfgrossen Fleckschatten durchsetzt, die nicht ganz regelmässig angeordnet sind, vielmehr in kleinen Gruppen zusammenstehen.

Diagnose: Kehlkopftuberkulose, geschlossene Lungentuberkulose, kleinknotige Aussaat beider Lungen. Kauterisation des Larynxinfiltrates. Einige Tage später Auftreten hohen Fiebers und Tod nach wenigen Tagen unter dem Bild der Sepsis. *Sektion* (Dr. SCHNEIDER): Tuberkulöse Perichondritis arythaenoidea mit von hier ausgehender eitriger Halsphlegmone und Sepsis (Streptokokken). *Chronische lymphogene Miliartuberkulose beider Lungen.* Mikroskopisch: Ausgedehnte eitrige Lymphangitis des Lungengewebes mit eitriger Bronchitis. Zahlreiche interstitiell gelegene Tuberkel mit Bindegewebsabkapselung, Lymphozytenring und vielfach zentraler Verkäsung.

Dit is het eenige geval van chronische *lymphogene* miliairtuberculose, dat ik in de literatuur heb kunnen vinden. De sectie bewees, dat de tuberkels langs lymphogenen weg zijn ontstaan, al moet dan ook de gevonden etterige lymphangitis vermoedelijk op rekening van de compliceerende sepsis worden gesteld. In elk geval zijn de verhoudingen hier zoo zeer verschillend van wat men bij haematogene miliairtuberculose vindt, dat dit geval voor ons doel weinig beteekenis heeft.

Op twee dingen moet echter nog worden gewezen. Ten eerste is ook deze patient gesuccombeerd, en mag men veronderstellen, dat indien de bijkomende sepsis hiervan niet de oorzaak ware geweest, toch de tuberculose van de larynx den dood binnen afzienbaren tijd zou hebben veroorzaakt. En ten tweede was ook hier de foto niet geheel typisch in zooverre, dat de kleine schaduwen niet gelijk over beide longen verspreid waren maar in kleine groepjes bij elkaar stonden.

Alle bovengenoemde gevallen zijn bijna zonder uitzondering uitvoerig genoeg door de schrijvers medegedeeld, dat een critische beschouwing ervan mogelijk was. Bij een enkel heb ik door briefwisseling nog verdere waardevolle gegevens kunnen verkrijgen.

Naast deze casuistiek bestaat er in de literatuur een groot aantal kleine mededeelingen over de genezing van miliairtuberculose.

Spengler schrijft over de autopsie van een geval, waarbij de tuberkels, in tegenstelling met den patient van Blaine, niet waren verkalkt.

Longcope vermeldt 6 gevallen van chronische miliairtbc. zonder doodelijken afloop.

Mejuffrouw Eliasberg demonstreerde in de „Verein für innere Medizin und Kinderheilkunde" in Berlijn (Oct. 1922) een patient, die zoowel *klinisch* als *röntgenologisch* het typische beeld van miliairtbc. had vertoond. Behalve koorts, vermagering enz. vertoonde patient milt- en leverzwelling. Na bestraling der milt met de prikkelingsdosis trad volledige genezing in.

Ook de schrijfster is van meening, dat daar waar de uitzaaiing de hersenvliezen spaart, genezing heel wel mogelijk is.

Assmann heeft bij enkele gezonde individuen het röntgenbeeld van miliairtuberculose gevonden. Bij één dezer patienten werd de afwijking ontdekt, doordat hij aan een keuring werd onderworpen. Bij physisch onderzoek werden slechts verschijnselen van geringe verdichting in den top gevonden. Zeven jaar geleden had patient in aansluiting aan een ongeluk een haemoptoë gehad, gevolgd door een betrekkelijk langdurige ziekte met hooge koorts.

Het tweede geval betrof een patient, die eenige maanden voor het onderzoek geringe klachten van den kant der longen had gehad, die echter weer verdwenen waren. Bij physisch onderzoek konden

ook geen afwijkingen gevonden worden, wel waren er duidelijke tuberculeuze veranderingen in de chorioidea.

Het derde geval is het belangrijkste. Deze patient vertoonde zoowel *klinisch* als *röntgenologisch* een „massenhafte, disseminierte Aussaat" van tuberkels in de longen en tevens miliaire tuberkels in den fundus oculi. Hij had hooge koorts en de prognose scheen infaust te zijn. Tegen alle verwachting werd de patient langzamerhand beter en verdween de koorts. Nadat de goede algemeene toestand een half jaar geduurd had, trad een verergering op van de tevens bestaande urogenitaaltuberculose, waaraan de patient succombeerde. Bij de autopsie bleek een uitzaaiing van kleine vaste knobbeltjes in de longen te bestaan, elk omgeven door een dichte bindweefselkapsel.

Eén ding is zeker, n.l. dat aan de röntgenologische diagnose van Assmann niet valt te twijfelen.

De eerste twee gevallen behooren dus tot die groep van menschen, die, zonder klinische verschijnselen, een typische röntgenfoto van miliairtuberculose vertoonen. De derde patient is, ondanks de waarschijnlijke genezing der miliaire uitzaaiing in engeren zin, toch later aan tuberculose gestorven. Het is niet onwaarschijnlijk dat de tuberculeuze afwijkingen in het urogenitaalapparaat bij de algemeene uitzaaiing ontstaan zijn.

Karger vermeldt twee gevallen van kinderen met een typische foto van miliairtuberculose, waarbij de tuberculine-reactie negatief was. Hij vermoedt, dat hier een foutieve diagnose gesteld werd.

Gütig behandelde een soortgelijke patient. De reactie van Wassermann was positief. Na antiluetische behandeling zag hij „vollkommene Rückbildung".

Lust beschrijft een kind van bijna twee jaar met verschijnselen van een ernstige, acute infectieziekte. De reactie van von Pirquet was zwak positief, de urine vertoonde een positieve diazoreactie. De röntgenfoto, herhaaldelijk genomen, gaf het klassieke beeld der acute miliairtuberculose. Patient bleef ongeveer een jaar ziek, waarna langzaam verbetering intrad, gevolgd door volkomen genezing.

Op de röntgenfoto waren nu behalve een iets vergroote hilusschaduw geen afwijkingen meer te zien.

Jaren lang bleef het kind gezond, totdat het tenslotte een tuberculeuze coxitis kreeg, waaraan het ten tijde van de publicatie nog leed. Lust vermoedt in verband met het verloop der ziekte,

dat het geen acute miliairtbc. geweest is maar dat er sprake was van een bronchogene verspreiding.

Naast de groote groep gevallen, in dit hoofdstuk opgesomd, heeft een waarneming als deze zeker groote beteekenis.

Gevallen van genezen miliairtuberculose, gediagnostiseerd op de röntgenfoto zijn verder beschreven door DUNHAM en SKAVLEM, GRÄFF en KÜPFERLE, BIERMAN, WALLGREN (uit de kliniek van VON PIRQUET), OPIC en ANDERSON en LITTEN.

Het is niet mogelijk, deze critisch te bespreken, daar zij hiervoor te kort en te onvolledig zijn medegedeeld.

HOOFDSTUK IV

Eigen Waarnemingen

In het vorige hoofdstuk zijn alle gevallen van genezen miliairtuberculose, die ik in de literatuur heb kunnen vinden, critisch besproken. Thans volgt de beschrijving van twee patienten, die ik zelf heb waargenomen. Voorts zal hieraan worden toegevoegd de bespreking van nog drie andere patienten, waarbij wel is waar niet overtuigend kan worden bewezen, doch het niettemin meer of minder waarschijnlijk is, dat bij hen een haematogene uitzaaiing van miliaire haardjes in de longen heeft plaats gehad, die door het individu is overwonnen.

Geval A[1])

C. S., een meisje van 6 jaar, werd 1 Mei 1923 opgenomen in de Kinderkliniek van het Binnengasthuis te Amsterdam (afdeeling van Prof. De Bruin), wegens koorts zonder bekende oorzaak.

De belangrijkste punten uit de ziektegeschiedenis zijn de volgende:

Anamnese: Patient is 17 Juli 1916 spontaan à terme geboren. Eigenlijk ziek is ze nooit geweest. Wel is zij, zoolang ze zich herinneren kan, altijd moe. Ze was altijd erg dik voor haar leeftijd.

In Januari 1923 ging ze naar haar huisdokter wegens algemeene vage klachten. Behalve temperatuursverhooging (dagelijksche schommelingen van 37.4° tot 38.8°) werden geen afwijkingen gevonden.

Familie-anamnese: De vader is gezond; de moeder is onder contrôle van het consultatiebureau voor tuberculose, haar zuster is een tijdlang behandeld voor tuberculose. Pat. heeft twee zusters, die beiden zwak zijn en een broer, die in een sanatorium voor tuberculose verpleegd wordt.

Status praesens: Pat. maakt geen zieken indruk; actieve ligging, compos mentis, licht anaemisch, *geen cyanose*, *geen dyspnoe*, geen oedemen of icterus. Sterke panniculus adiposus. De pupillen reageeren normaal op licht en convergentie. Aan de hersenzenuwen worden geen afwijkingen gevonden.

Lymphekliеren: Enkele tot boongroote klieren in de linker fossa su-

[1]) Deze patient is door Prof. De Bruin vertoond op de vergadering van de *Nederlandsche Vereeniging voor Kindergeneeskunde* op 26 November 1923 (Zie Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 68e jaargang, 1924, no. 21).

praclavicularis, enkele kleinere in de rechter fossa supraclavicularis.

Pols: 114 per minuut, regulair, aequaal, goed van vulling en spanning.

Temperatuur: subfebriel, 's ochtends gemiddeld 37.2 °, 's avonds ± 38.1°.

Tong: vochtig, weinig beslagen.

Thorax: normaal van bouw, beweegt goed bij de ademhaling, beiderzijds gelijk.

Aan het hart worden percutorisch en auscultatorisch geen afwijkingen gevonden.

Longen: Bij percussie vindt men de longlevergrens op de 6e rib. Zij verschuift goed bij de ademhaling. Ter hoogte van de 2e en 3e rib en de 2e intercostaalruimte links naast het sternum is het percussiegeluid licht gedempt. De ondergrenzen van de longen achter verschuiven goed, ook verder zijn er percutorisch geen afwijkingen. Bij auscultatie hoort men links boven achter enkele bronchitische geruischen, rechts achter onder is het ademgeruisch iets verzwakt. Even boven de longlevergrens in de rechter voorste oksellijn zijn enkele kleinblazige, vochtige reutels te hooren. Overigens bestaan er geen auscultatorische afwijkingen.

Abdomen: geen afwijkingen. Milt en lever zijn niet vergroot.

Op de huid van den rechter bovenarm en het rechter dijbeen vindt men te samen vier groot-papuleuze tuberculiden.

De urine vertoont geen afwijkingen.

De reactie van VON PIRQUET is zéér sterk positief, zoowel met humane als met bovine tuberculine. Twee dagen, nadat deze reactie verricht is, ontstaan twee nieuwe tuberculiden, één op den rug en één op den rechter bovenarm.

Tot groot verbazing van ieder die het kind onderzocht had, vertoonde de röntgenfoto, die op 4 Mei 1923 werd vervaardigd (Dr. DE WILDE), het typische beeld der acute miliairtuberculose (zie beneden). Pat. wordt nu nog eens speciaal in deze richting onderzocht, zonder dat eenig klinisch verschijnsel kan gevonden worden dat met deze diagnose overeenkomt. Er is geen spoor van cyanose of dyspnoe, het meisje voelt zich heelemaal niet ziek, in den fundus oculi zijn geen afwijkingen te vinden. Lumbaalpunctie wordt niet verricht.

Over het verdere verloop der ziekte kan ik kort zijn, aangezien de röntgenfoto's, waar het op aankomt, later besproken worden.

Het meisje is van 1 Mei 1923 tot 14 Juli 1924 op de afdeeling verpleegd. De temperatuur is duidelijk gedaald, maar bleef steeds 's avonds subfebriel. Langzamerhand werd haar toegestaan den geheelen dag op te zijn, wat zij zonder nadeel verdroeg. De temperatuur steeg niet na lichamelijke inspanning.

De tuberculiden verdwenen na eenige maanden, waarna geen nieuwe eruptie heeft plaats gevonden. De fundus oculi werd nog herhaaldelijk onderzocht, ook werd nagegaan, of er andere tuberculeuze afwijkingen bestonden, alles zonder eenig positief resultaat.

Het lichaamsgewicht verminderde niet; integendeel, beperking van dieet was noodig, om te voorkomen dat zij te dik werd.

In de physische afwijkingen der longen kwamen slechts geringe veranderingen voor.

Begin Juli 1924 kreeg zij kinkhoest, waarvoor ze naar het Wilhelminagasthuis werd overgeplaatst. Half Augustus werd ze ontslagen.

In April 1925, toen ze voor contrôle bij mij kwam, had zij geen enkele klacht. Er bestond evenwel een gibbus ongeveer ter hoogte van $Th._7$—$Th._8$, die noch spontaan noch bij druk pijnlijk was. Er waren geen neurologische afwijkingen.

De röntgenfoto bevestigde de diagnose; men zag een duidelijke spondylitis van $Th._7$ en $Th._8$ met een verzakkingsabsces.

Zij is toen opgenomen in het kindersanatorium „Hoog Blaricum", waar ze thans nog verpleegd wordt.

Röntgenonderzoek:

4/5 1923. Over beide longen gelijkmatig verspreid een dichte uitzaaiing van kleine schaduwen. Deze schaduwen zijn nagenoeg alle zoo groot als een speldeknop, rond en niet scherp begrensd. In het rechter longveld neemt de intensiteit der uitzaaiing eenigszins af van boven naar beneden, zonder dat de schaduwen boven grooter zijn dan beneden. In het linker longveld is de intensiteit der uitzaaiing overal gelijk.

Er bestaat voorts een diffuse sluier over beide longvelden; het sterkst in de toppen, vooral rechts.

Links van den aortaboog ziet men een nootgroote schaduw, waarin ook nog duidelijk vlekjes zichtbaar zijn.

4/6 1923. Het aantal haardjes is duidelijk kleiner. De schaduwen zijn over het algemeen wat grooter dan op de vorige röntgenfoto. Overigens geen veranderingen in de afwijkingen.

31/8 1923. De foto verschilt niet noemenswaard van de vorige.

15/11 1923. Links nog maar enkele knobbeltjes zichtbaar, het meest infraclaviculair, rechts over het algemeen iets meer. Zij zijn van dezelfde grootte als die op de foto van 4 Juni 1923. De begrenzing der afzonderlijke haardjes is veelal iets scherper dan vroeger. De klierachtige schaduw in den linker hilus is nog duidelijk zichtbaar, misschien niet zoo scherp begrensd. De diffuse sluier is alleen nog in de toppen (vooral rechts), zij het dan ook minder dan vroeger, zichtbaar. Er bestaat iets te veel longteekening.

25/1 1924. Alleen infraclaviculair aan beide kanten nog eenige verdichting, die op enkele plaatsen nog het karakter van kleine vlekjes bezit. Hier en daar in de longen ziet men voorts een heel enkel haardje, $\pm$ 2 à 3 m.M. in doorsnee, vrij scherp begrensd en rond. Deze schaduwen zijn dichter dan die van de vlekjes op de eerste foto's.

7/4 1924. De opheldering van de longvelden is verder voortgegaan; beiderzijds infraclaviculair nauwelijks nog eenige verdichting zichtbaar. Ook weer op deze foto ziet men hier en daar in de longen een enkel scherp begrensd rond haardje. De schaduw in den linker aorta-harthoek gaat geleidelijk in de omgeving over.

23/9 1924. Beide longen zijn normaal met uitzondering van die weinige

kleine haardjes en de schaduw in den linker hilus. Er bestaat een beetje sterke longteekening.

25/3 1925. Nog duidelijk hier en daar een klein haardje te zien. De schaduw in den linker hilus is veel kleiner geworden. Overigens zijn de longen normaal behoudens een beetje sterke longteekening. Spondylitus van $Th._7$ en $Th._8$ met een groot absces er omheen.

Dit meisje heeft dus een langdurige ziekte doorgemaakt, waarbij behalve koorts, geringe longafwijkingen en huidtuberculiden overigens geen belangrijke verschijnselen waren te vinden. De röntgenfoto was typisch voor miliairtuberculose. De temperatuur ging langzaam naar beneden en tegelijk daarmee verdwenen de röntgenologische afwijkingen grootendeels, zoodat van de miliaire uitzaaiing niets meer was te zien dan enkele vlekjes hier en daar in de longen. Wel bleef de temperatuur steeds subfebriel. Pat. maakte een ernstigen vorm van kinkhoest door, zonder dat daarvan merkbare nadeelige gevolgen overbleven.

Ongeveer een half jaar nadat de genezing van de miliaire uitzaaiing op de foto te zien was, werd een spondylitis klinisch gediagnostiseerd en röntgenologisch bevestigd.

In verband met de vroeger besproken ziektegevallen van VON MURALT [1]) en van KERN en JOHAN [2]) kan men zich het ontstaan der afwijkingen ook in dit geval als volgt voorstellen. Op een gegeven oogenblik heeft een haematogene miliaire uitzaaiing van tuberkels plaats gevonden in longen, huid, wervels en misschien ook in andere organen. De tuberkels in de longen en de tuberculiden zijn onschadelijk gemaakt, terwijl het tuberculeuze proces in de wervels is voortgeschreden en na eenigen tijd despondylitis veroorzaakt heeft.

De prognose moet ook in dit geval zeer voorzichtig worden gesteld. De spondylitis bestaat nu reeds een jaar en vertoont geen neiging tot genezing. Bovendien is de kans groot, dat ook elders in het lichaam bij de miliaire uitzaaiing tuberkels zijn ontstaan, waarvan steeds nieuw gevaar kan dreigen. Ik denk hierbij in het bijzonder aan de hersenvliezen, verder ook aan de nieren. Voor ons komt het er hoofdzakelijk op aan, dat bij dit meisje de haematogene miliaire uitzaaiing van tuberkels in de longen genezen is.

[1]) Zie bldz. 43 e.v.
[2]) Zie bldz. 62 e.v.

Geval B [1])

X., 14 maanden oud, werd in November 1922 opgenomen in het gemeenteziekenhuis te 's-Gravenhage, afdeeling Slijkeinde (Dr. H. VAN WELY) [2]).

Patientje is vier weken ziek, wil niet eten, hoest wat, is vermagerd en heeft koorts.

Bij de opneming heeft het kind verhoogde temperatuur (38.4°), frequente ademhaling, snellen pols. Het ziet licht cyanotisch, kucht een weinig en maakt een zeer zieken indruk; nekstijfheid is niet aanwezig.

Aan de longen worden geen duidelijke afwijkingen gevonden.

Hart en buikorganen zonder bijzonderheden, de reflexen zijn normaal.

De urine bevat een spoor eiwit, in het sediment geen afwijkingen, de diazoreactie is negatief.

Een diagnose kon aanvankelijk niet gesteld worden.

De reactie van VON PIRQUET was positief, die van WASSERMANN negatief. Voor lumbale punctie bestond geen aanleiding; het oogspiegelonderzoek is aanvankelijk niet verricht.

Toen na twee weken geen verschijnselen waren voorgekomen, die tot een diagnose voerden, werd, hoewel aan de longen geen afwijkingen waren te vinden, collega ARISZ gevraagd een röntgenfoto te maken. De röntgenologische diagnose luidde: haematogene miliairtuberculose (zie beneden).

In den fundus oculi werden geen tuberkels gevonden (Dr. HAZEWINKEL).

Na enkele weken veranderde het koortstype, de koorts werd intermitteerend (van 36.8°—39.5°), maar overigens veranderde er ook niets; éénmaal per dag werd gebraakt, de lichte cyanose bleef onveranderd, het röntgenbeeld bleef hetzelfde (aanvankelijk werd één maal per maand een foto gemaakt).

In Maart 1923, dus vijf maanden na de opneming is het gewicht 8.8 K.G. (bij opneming 8.6 K.G.) en staat in de ziektegeschiedenis: „de temperatuur is onregelmatig met toppen tot 39°; in de longen zijn geen reutels te hooren, het kind braakt nog steeds, zeer langzame achteruitgang."

De eenige verandering is verder, dat eind April 1923 (een half jaar na het begin der ziekte) een minder snelle ademhaling wordt waargenomen; in deze maand maakte het kind nog een acute enteritis door, waarbij de temperatuur tot boven 40° opliep, welke enteritis na een week onder dieet en geneesmiddelen genas.

Eind Augustus komt er verandering; de pols en temperatuur gaan naar beneden (de temperatuur is 's avonds niet hooger dan 38°), het lichaamsgewicht neemt toe (gewicht 24 Augustus 1923 10.3 K.G.); tevens is bij per-

---

[1]) Dr. VAN WELY heeft dit patientje beschreven in het Nederl. Tijdschr. voor Geneesk. 69 jaargang, 2e helft, no. 10, 5 September 1925.

[2]) Voor de bereidwilligheid, waarmede Dr. VAN WELY mij in de gelegenheid stelde, dit jongetje nauwkeurig te onderzoeken en dit geval nader uit te werken, betuig ik hem mijn hartelijken dank.

cussie rechts achter beneden zeer geringe demping te hooren; het ademgeruisch is overal hetzelfde, nl. verscherpt vesiculair.

In December 1923 is de temperatuur meestal niet hooger dan 37.5° (rectaal), het gewicht is 11.6 K.G., het kind speelt in bed, is vroolijk, eet veel beter, braakt minder.

Na April 1924 blijft de temperatuur volkomen normaal, het kind ziet er gezond uit, is op, speelt den geheelen dag.

Op 11 Juli 1924 stijgt de temperatuur tot 39°, de milt is even voelbaar, er zijn 13000 leucocyten per m.M³, het bloedbeeld is overigens normaal.

Op 14 Juli echter is het kind weer vroolijk en gezond.

Den 17den Juli 's morgens is patientje nog levendig, 's avonds is de temperatuur 40.7°; er bestaat een allerheftigste gastro-enteritis; in de urine is plotseling zeer veel eiwit en het sediment bevat vele cylinders.

Op 19 Juli overlijdt het kind.

Een volledige lijkopening was helaas niet mogelijk, maar na ribresectie werd een klein stukje long verkregen, van een onderkwab, dat normaal aanvoelde. Het miscroscopische praeparaat, dat daarvan werd vervaardigd, zal straks meer uitvoerig worden besproken.

Röntgenonderzoek (Dr. Arisz):

23/11 1922. Beide longvelden zijn vrij helder, alleen het linker bovenveld is in lichten graad gelijkmatig beschaduwd; de normale streepteekening ontbreekt volkomen en is vervangen door kleine vlekjes, ongeveer 2 m.M. in doorsnee, niet scherp begrensd. Zij zijn in beide bovenvelden iets grooter en staan daar dichter op elkaar dan in de benedenvelden. Langs den linker zijwand van de borstkas bestaat een bandvormige schaduw, van boven naar beneden breeder wordend, met scherpe grens tegenover het longveld en met een naar boven concaven boog in de schaduw van het middenrif overgaand, zoodat de pleurasinus niet helder is. Mediastinum en hili vertoonen geen afwijkingen (zie plaat). [1])

27/1 1923. Het beeld is vrijwel onveranderd, zoowel wat grootte en verspreiding der vlekjes, als de beschaduwing van den linker pleurasinus betreft.

20/3 1923. Verscheidene haardjes zijn thans scherp begrensd, 1.5 à 2 m.M. in doorsnee, de meerderheid is minder scherp begrensd.

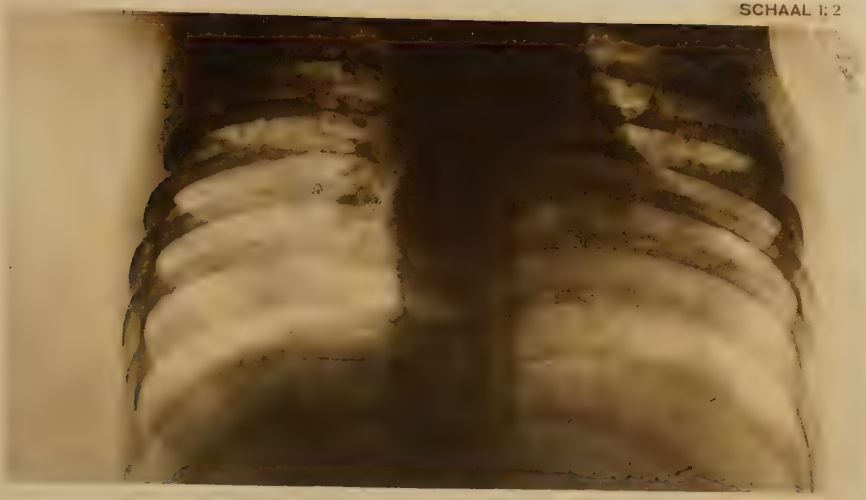
3/9 1923. De vlekjes zijn zoowel rechts als links kleiner en minder talrijk; rechts boven is eenige streepvormige teekening te herkennen. Links onder is de toestand niet veranderd (zie plaat).

15/1 1924. De vlekjes zijn zoowel rechts als links bepaald kleiner, minder talrijk en minder duidelijk te onderscheiden. Het rechter longveld is licht beschaduwd, het linker is geheel helder; vooral in het linker bovenveld ziet

[1]) Bij het reproduceeren van röntgenfoto's gaan vele, waaronder dikwils belangrijke details verloren. Dit geldt niet het minst voor afdrukken van foto's van miliairtuberculose. Toch leek het mij gewenscht van een mijner patienten (B) enkele reproducties aan den tekst toe te voegen.

GEVAL B

SCHAAL 1:2



23—11—'22

3— 9—'23

15— 1—'24

men eenige fijne streepen van den hilus uitgaand en zich op de gewone wijze vertakkend (zie plaat).

6/3 1924. Beide longvelden zijn helder; alleen in het rechter bovenveld bestaat een lichte beschaduwing; rechts ziet men zoowel in boven- als benedenveld streepvormige teekening, duidelijker dan bij het vorige onderzoek, links ziet men een dergelijke teekening. Zoowel rechts als links kunnen enkele kleine vlekjes onderscheiden worden, veel kleiner dan vroeger, voornamelijk nog in beide bovenvelden, terwijl zij ir de benedenvelden weinig talrijk zijn. Het middenrif en de pleurasinus schijnen links evenals rechts normaal; alleen een korte verdichtingsstreep ter plaatse van de hartpunt is te zien, waar de gladde boogvorm van het middenrif niet regelmatig is.

Microscopisch onderzoek van het stukje long, dat na ribresectie werd verkregen.

Wij beschikken slechts over één, met haematoxyline-eosine gekleurde coupe; het was ons dus niet mogelijk, verschillende kleuringen toe te passen. In deze coupe zijn de volgende afwijkingen te zien:

1°. Een acute bronchitis en een klein aspecifiek bronchopneumonisch haardje, waarin polynucleaire leucocyten het beeld beheerschen.

2°. Eén, vrijwel ronde haard, ongeveer 1 m.M. in doorsnee, die grootendeels uit een, zich sterk met eosine kleurende necrotische massa bestaat, slechts op enkele plaatsen zijn hierin fijne blauw gekleurde deeltjes (kernresten) zichtbaar. In den rand van dezen haard liggen, vrij typisch palissadeachtig gerangschikt, talrijke onregelmatig gevormde langgerekte kernen, zonder duidelijk kernlichaampje; naarmate deze kernen meer naar het midden van den haard liggen, vertoonen zij steeds duidelijker teekenen van lytisch verval. In dezen zoom liggen bovendien enkele, vermoedelijk van lymphocyten afkomstige, pyknotisch uiteenvallende kernen. De necrosehaard, die in het algemeen door een vrij dunne, sterk met lymphocyten geinfiltreerde bindweefselkapsel omgeven is, ligt aan één zijde tegen een zeer dik bindweefselschot en vertoont juist daar een vrij groot aantal reuzencellen, ongeveer van het type van LANGHANS.

3°. Bovendien vinden wij in deze coupe een vrij groot aantal, meestal niet samenhangende, vaak eenigszins stervormig in de omgeving uitstralende, vrij groote bindweefselhaarden. Vaak is het epitheel van een groepje daaraan grenzende alveolen cubisch, terwijl de interalveolairschotten dan sterk verdikt en met lymphocyten geinfiltreerd zijn; de alveolen zijn dan soms geheel samengevallen. Groote gebieden van tusschen deze haarden gelegen longweefsel vertoonen — behalve hier en daar wat emphyseem — geen afwijkingen, met name geen verdikking van de interalveolairschotten.

Dit jongetje heeft dus een ernstige ziekte doorgemaakt, waarbij een diagnose niet met zekerheid was te stellen en waarvan hij hersteld is. Ruim een half jaar later sterft hij ten gevolge van een hevige gastro-enteritis.

Op de eerste röntgenfoto ziet men het beeld van miliairtuberculose. Op de serie foto's, die daarna met tusschenpoozen van een maand worden vervaardigd, worden de vlekjes geleidelijk kleiner, minder talrijk en scherper begrensd, totdat ze tenslotte voor het overgroote deel verdwijnen. Dit alles is zeer goed te rijmen met een genezing van miliaire tuberculeuze haardjes in de longen. Ik laat hierbij in het midden, of het grootste deel der tuberkels werkelijk totaal geresorbeerd is, of tot zulke kleine afmetingen is teruggebracht, dat zij op de röntgenfoto geen schaduw meer kunnen geven.

Wat leert ons het microscopische praeparaat?

De bovenbeschreven necrosehaard ziet er in alle opzichten uit als een verkaasd tuberculeus haardje. Daar wij slechts over dit ééne praeparaat beschikken, is het niet mogelijk, ons een zeker oordeel omtrent de oorspronkelijke ligging van dien haard te vormen. Afgaande op de coupe alleen, kan men zeker niet de diagnose acute miliairtuberculose stellen. Zoo doen b.v. de talrijke bindweefselhaarden, die wij in dit praeparaat zien, denken aan de afwijkingen, die wij o.a. in de omgeving van tuberculeuze cavernes te zien krijgen. En toch bestaat er in dit opzicht een duidelijk verschil. In het laatste geval heeft n.l. de toeneming van het bindweefsel in het algemeen meer diffuus plaats en niet zoo duidelijk haardvormig als in onze coupe. Men kan zich voorstellen, dat de bindweefselhaardjes in ons praeparaat afkomstig zijn van tuberkels, die dicht bij hun oppervlakte zijn doorgesneden. Dit zou dus meer pleiten voor de diagnose miliairtuberculose. Het komt mij echter beter voor, niet al te ver reikende gevolgtrekkingen uit dit ééne praeparaat te willen maken. Des ondanks mag men m.i. dit geval wel beschouwen als een voorbeeld van genezen miliairtuberculose der longen.

Geval C

Annie N. 11 jaar oud, kwam in Juni 1925 onder behandeling van Dr. Marsman, die zoo vriendelijk was mij de gelegenheid te geven, deze patient nader te onderzoeken, waarvoor ik hem hier nog eens gaarne dank zeg.

Pat. is doofstom. Zij is voor haar jaren lichamelijk zeer flink ontwikkeld. Sinds eenigen tijd klaagt zij over hoofdpijn, die, met braken gepaard, in aanvallen optreedt. Vroeger is zij nooit ziek geweest. Haar grootvader en een tante, van den kant van haar moeder, zijn aan tuberculose gestorven.

De resultaten van het onderzoek zijn, in het kort opgesomd, de volgende:

Longen: geringe verkorting van den percussietoon rechts boven, vóór zoowel als achter; daar ter plaatse zijn bij auscultatie enkele kleinblazige vochtige en droge rhonchi te hooren. Overigens geen afwijkingen. Op de röntgenfoto ziet men een gelijkmatig verspreide uitzaaiing van kleine schaduwen (zie beneden).

Het ooronderzoek leverde niets op, dat van belang kan zijn.

De reactie van VON PIRQUET *was herhaaldelijk negatief, ook die van* MANTOUX, *zelfs bij een intracutane inspuiting van 5 m.gr. tuberculine* (zoowel humane als bovine).

In verband met de geheel onverwachte afwijkingen op de röntgenfoto werd patient nog eens speciaal in de richting van miliairtuberculose onderzocht. Er bestond geen spoor van cyanose of dyspnoe; de algemeene toestand was uitstekend, het meisje voelde zich heelemaal niet ziek.

De temperatuur was nu en dan subfebriel, overigens normaal.

Oogonderzoek (Dr. WIBAUT): Geen chorioideaaltuberkels. Wel werden rechts in de peripherie van den fundus oculi uitgebreide, onregelmatige pigmentaties gevonden, zooals men soms ziet bij heredolues („peper en zoutfundus"). Het linker oog was echter normaal. Ook was de reactie van WASSERMANN negatief en bestonden er geen andere aanknoopingspunten voor de diagnose lues.

Patient zag langzamerhand haar klachten, braken en hoofdpijn, verdwijnen. Thans (Maart 1926) is de percussietoon rechts boven zoowel vóór als achter zoo goed als normaal; de rhonchi zijn soms nog wel, soms niet meer te hooren. De temperatuur is normaal, slechts een hoogst enkele keer nog subfebriel.

Patient wordt thans in het Kindersanatorium „Hoog Blaricum" verpleegd.

Röntgenonderzoek (Dr. MARSMAN):

13/3 1925. Beide longvelden zijn in lichten graad gelijkmatig beschaduwd. Zij vertoonen een gelijkmatige, dichte uitzaaiing van kleine vlekjes. Deze vlekjes zijn niet alle precies even groot; hun afmetingen varieeren van die van een speldeknop tot die van een sagokorrel. De schaduwen zijn veelal niet scherp begrensd en vertoonen op verschillende plaatsen neiging tot conflueeren. Supra- en infraclaviculair is de uitzaaiing iets minder dicht dan elders in de longen.

Voorts ziet men een verbreeding van de mediane schaduw, links ongeveer ter hoogte van den pulmonaalboog, rechts bij de bifurcatie van de trachea.

15/5 1925. Het meerendeel der vlekjes is verdwenen; de meeste ziet men nog in het middelste gedeelte van het linker longveld. Hun begrenzing is over het algemeen wat scherper dan op de vorige foto; de vorm van enkele der haardjes is niet mooi rond, maar onregelmatig. Verder ziet men een enkelen, scherp begrensden kalkhaard. Over het algemeen is over beide longen een netvormige teekening ontstaan.

De lichte, gelijkmatige beschaduwing van beide longvelden, die men op de eerste foto zag, is verdwenen. De streek van den pulmonaalboog is niet meer zoo sterk uitgezet, ook de schaduw, welke rechts van de bifurcatie van de trachea lag, is veel kleiner.

6/7 1925. Alleen links is het knobbelige karakter van het longveld nog eenigszins te herkennen. De netvormige teekening, die men op de vorige foto in het rechter longveld zag, is ongeveer geheel verdwenen. Thans ziet men daar wat te veel longteekening. De streek links van den pulmonaalboog, zoowel als die rechts van de bifurcatie van de trachea is vrijwel normaal. Ook op deze foto zijn enkele kalkhaarden duidelijk zichtbaar.

15/11 1926. Beiderzijds doet de longteekening nauwelijks de vroeger bestaan hebbende afwijking vermoeden. Links herkent men nog enkele haardjes.

Vanuit den rechter hilus gaan vele streepvormige schaduwen lateraalwaarts en naar beneden. Enkele kalkhaarden zijn duidelijk zichtbaar.

Uit de beschrijving der röntgenfoto's blijkt, dat er in casu geringe verschillen bestaan met het typische beeld van miliairtuberculose.

De vlekjes zijn n.l. niet allemaal even groot, vertoonen hier en daar neiging tot conflueeren en zijn in de toppen minder talrijk dan elders in de longvelden. Toch zijn deze verschillen hier zóó klein, dat men röntgenbeelden als deze herhaaldelijk ziet bij patienten, waar de sectie de diagnose miliairtuberculose bevestigt. Men moet zich dan ook m.i. wel degelijk voorstellen, dat bij dit meisje een haematogene uitzaaiing van kleine haardjes in de longen heeft plaats gevonden.

De groote moeilijkheid in dit geval is echter de negatieve tuberculinereactie, zelfs bij een intracutane enting van 5 m.Gr. tuberculine (humane zoowel als bovine). Andere organische afwijkingen, waardoor een actief tuberculeus proces in het lichaam kon worden aangetoond, zooals bij pat. A (tuberculiden en later de spondylitis), of een, zij het dan ook onvolledige sectie, zooals bij pat. B, ontbraken in casu geheel.

Men kan zich moeilijk voorstellen, dat een patient een haematogene miliaire uitzaaiing van tuberkels in de longen overwint en toch niet voldoende antistoffen bezit, om op een intracutane enting van 5 m.Gr. tuberculine te reageeren.

De algemeene toestand van deze patient was uitstekend, zoodat ook hierin geen voldoende verklaring voor de negatieve tuberculinereactie is te vinden.

Aan den anderen kant kunnen de subfebriele temperatuur en de aanwezigheid van hereditaire factoren in casu voor tuberculose pleiten. Bovendien komt het nu en dan voor, dat bij patienten, met de een of andere tuberculeuze aandoening inderdaad bij herhaling een

negatieve tuberculinereactie wordt gevonden, zonder dat dit voldoende kan worden verklaard.

Ook waren er van de ziekten, die bij een röntgenfoto van miliairtuberculose voor de differentieele diagnose in aanmerking komen (zie hoofdstuk II), klinisch geen enkel verschijnsel aanwezig.

Hoe het ook zij, men moet dit geval onder voorbehoud aanvaarden en het rangschikken onder die groote groep van twijfelachtige gevallen, die reeds herhaaldelijk zijn ter sprake gekomen en op wier beteekenis ik ook naar aanleiding van deze patient opnieuw de aandacht wil vestigen.

Als een voorbeeld van overtuigend bewezen genezen miliairtuberculose der longen kan deze patient evenwel niet worden gebruikt.

Geval D

Annie v. E. 14 jaar oud, werd 23 Februari 1922 opgenomen in het Tesselschade Ziekenhuis te Amsterdam (afdeeling Dr. MARSMAN), wegens een tuberculeuze afwijking van den rechter voetwortel. De belangrijkste punten uit de ziektegeschiedenis zijn de volgende:

Anamnese: Pat. is nooit ernstig ziek geweest; zij was wel altijd zwak en is gauw moe. Sinds eenigen tijd klaagt zij over pijn aan den rechtervoet en heeft zij gemerkt, dat de wreef van den voet dik is geworden. Ook kucht zij, nu en dan en lijdt zij veel aan hoofdpijn.

Status praesens: Tenger en bleek meisje. *Geen dyspnoe of cyanose.* De pols is normaal, de temperatuur subfebriel.

Longen: Verkorte percussie van beide toppen; daar ter plaatse enkele krakende rhonchi en scherp ademgeruisch met verlengd expirium. In de onderkwabben is het ademgeruisch eenigszins ruw.

In den buik worden geen afwijkingen gevonden. De urine bevat eiwit; in het sediment vindt men leucocyten, epitheelcellen en enkele cylinders.

Rechts boven den eersten metacarpus bestaat een fluctueerende, weeke zwelling, waarboven de huid blauw verkleurd is. Ook op den rechter handrug, bij de basis van de grondphalanx van den wijsvinger ziet men een weeke zwelling.

Röntgenonderzoek: tuberculose van den rechter tarsus en van het rechter tweede os metacarpale. Miliairtuberculose der longen (zie beneden).

In den fundus oculi worden geen afwijkingen, met name geen chorioideaaltuberkels gevonden. Lumbaalpunctie is niet verricht.

Patient is tot ongeveer Februari 1926 in het Tesselschade Ziekenhuis verpleegd, waarna ze naar het Sanatorium „Hoog Laren" is overgeplaatst. Het verdere verloop der ziekte bij dit meisje in deze vier jaren komt in het kort neer op het volgende.

De geringe klinische verschijnselen der longen bleven gedurende langen tijd

vrijwel constant aanwezig, totdat ze ten slotte nagenoeg geheel verdwenen. Ook op de röntgenfoto zag men de haardjes geleidelijk verdwijnen, zoodat op de laatste foto geen opvallende afwijkingen meer werden gevonden.

In de urine werden nu eens meer, dan weer minder pathologische bestanddeelen gevonden. Bij het laatste onderzoek bevatte de urine geen afwijkingen. Op tuberkelbacillen is zij niet onderzocht.

De tuberculeuze aandoeningen van de rechterhand en den rechter voetrug zijn langzamerhand grootendeels genezen, met achterlating van een duidelijke atrophie van het rechter voetskelet.

Ongeveer in Mei 1923 kreeg zij klachten van den kant van de wervelkolom. In October 1923 vertoonde zij een duidelijken gibbus ter hoogte van $Th._8$; op de röntgenfoto bleek zij een duidelijke spondylitis met absces van $Th._8$, $Th._9$ en $Th._{10}$ te bezitten. Voor deze wervelafwijking wordt zij thans nog in „Hoog Laren" verpleegd.

Röntgenonderzoek (Dr. Heilbron):

24/2 1922. Beide longvelden zijn in lichten graad gelijkmatig beschaduwd. Er bestaat een zeer dichte uitzaaiing van kleine haardjes, over beide longen gelijkmatig verspreid. Deze vlekjes zijn grootendeels speldeknopgroot, vele zijn nog iets grooter. Sommige zijn wèl, andere niet scherp begrensd. Op verschillende plaatsen conflueeren zij onderling. In enkele gebieden ziet men fijne, kleine ringetjes, zooals soms voorkomen bij een bronchogeen ontstane uitzaaiing van kleine tuberculeuze knobbeltjes in de longen. Op sommige plaatsen maken zij den indruk door het conflueeren van afzonderlijke kleine haardjes te zijn ontstaan.

31/7 1923. Vooral rechts, maar ook links, ziet men veel minder haardjes dan op de vorige foto. De aard der afzonderlijke vlekjes is niet veranderd. In de rechterlong bestaat te veel teekening. De grijze ringetjes zijn veel minder duidelijk en veel minder talrijk. Ook is de lichte sluier over beide longvelden verdwenen.

15/5 1923. Het aantal vlekjes is nog weer veel kleiner geworden. Hun grootte varieert van die van een speldeknop tot die van een sagokorrel. Vooral rechts ziet men enkele kleine, ronde, scherp begrensde, sterke schaduwen, die vermoedelijk door kalkhaardjes worden veroorzaakt. Er bestaat versterkte longteekening, uitstralende vanuit den hilus, rechts meer dan links.

22/3 1924. De voortgang der genezing is op deze foto duidelijk zichtbaar. Behalve de kalkhaardjes ziet men in de longen nog maar betrekkelijk weinig kleine vlekjes. Rechts boven het diaphragma zijn deze kleine schaduwen scherper begrensd en sterker dan op de vorige foto. De vermeerderde longteekening is ook op deze foto zeer duidelijk te zien.

11/3 1925. Ten opzichte van de vorige foto bestaan er geen duidelijke veranderingen. Dit geldt ook voor de foto's, die later nog van de longen van dit meisje zijn vervaardigd.

Behalve de gelijkmatige uitzaaiing van kleine haardjes over beide longen, die later voor het grootste deel is verdwenen, vond men op

de röntgenfoto bij deze patient de grijze ringetjes, die men wel eens ziet bij niet-haematogeen ontstane vormen van uitzaaiingen van kleine tuberculeuze haardjes over beide longen [1]). Bovendien bestonden er nog andere geringe afwijkingen van het klassieke röntgenbeeld bij miliairtuberculose, zooals ze ook reeds bij pat. C zijn opgesomd.

Ik zal dit geval niet rekenen bij die, waar ik de diagnose genezen miliairtuberculose overtuigend bewezen acht.

Toch hebben wij m.i. in casu, evenals bij patient C bijna zeker te doen met een haematogene miliairtuberculose der longen, die genezen is. De talrijke haardjes waren n.l. zeer regelmatig over beide longvelden verspreid; de kleine verschillen met de typische röntgenfoto van miliairtuberculose zijn te onbelangrijk, dan dat men daarom deze diagnose moet laten vallen. Zij kunnen voldoende door geringe variaties in het anatomische beeld bij miliairtuberculose worden verklaard.

Ook de tuberculeuze aandoeningen in de verschillende skeletdeelen pleit eenigszins voor de haematogene ontstaanswijze der longafwijkingen.

Merkwaardigerwijze vertoont deze patient een sterke gelijkenis met pat. A. Ook hier vindt men naast geringe afwijkingen bij physisch onderzoek der longen, een röntgenfoto van miliairtuberculose. Bij beide patienten verdwijnen de afwijkingen op de foto langzamerhand bijna volkomen en ziet men ongeveer een jaar later een spondylitis tuberculosa ontstaan.

Ook in dit geval zou ik de prognose, om vroeger reeds uitvoerig besproken redenen, zeer voorzichtig willen stellen.

Geval E

M. K. man, oud 29 jaar. Patient werd 25 Januari 1924 opgenomen in het Nederl. Israël. Ziekenhuis te Amsterdam wegens spondylitis tuberculosa ($Th._4$). Behalve deze wervelaandoening werden bij hem de volgende afwijkingen gevonden: epididymitis, laryngitis en nephritis, alle van tuberculeuzen aard. Bij physisch onderzoek der longen vond men geen duidelijke afwijkingen. *Ook bestond er geen cyanose of dyspnoe.* Zijn toestand is geleidelijk verergerd. Hij heeft verschijnselen van druk op het ruggemerg gekregen, voorts

[1]) Ik laat hier in het midden, of de z.g. peribronchitis tuberculosa disseminata ontstaat langs lymphogenen weg, zooals tot voor korten tijd door velen werd aangenomen, of langs bronchogenen weg.

heftige en door niets te stillen diarrhoe, die het vermoeden op amyloid van den darm wekte.

De fundis oculi vertoonde bij herhaald onderzoek geen afwijkingen. Lumbaalpunctie is niet verricht.

Ongeveer twee jaar na opname is patient gesuccombeerd. Geen sectie.

Röntgenonderzoek (Dr. KROPVELD):

13/6 1924. Er bestaat een duidelijke diffuse sluier over beide longvelden; voorts een zeer dichte uitzaaiing van kleine, meestal ronde haardjes, over elk longveld regelmatig verspreid, maar *rechts duidelijk intensiever dan links*. De afzonderlijke vlekjes zijn van speldeknop- tot sagokorrelgroot, meestal niet scherp begrensd. Hier en daar conflueeren ze met elkaar. Rechts beneden vindt men ook wel enkele grootere haarden (tot ± 5 m.M. in doorsnee). Ook op deze foto ziet men kleine, grijze ringetjes, zooals bij pat. D zijn beschreven, in vrij groot aantal aanwezig.

4/9 1925. Er bestaat nog een lichte sluier over het rechtermiddenveld; over het linker middenveld is hij ook nog even te herkennen. Van de dichte uitzaaiing van kleine vlekjes zijn nog slechts weinig haardjes overgebleven, die voornamelijk rechts gelocaliseerd zijn. Voor een deel zijn zij scherper begrensd dan op de eerste foto. Hun grootte varieert van die van een speldeknop tot die van een sagokorrel. In de buurt van den hilus vooral links bestaat iets te veel longteekening. Overigens zijn de longen vrij wel normaal.

Meer dan bij de patienten C en D bestaan er hier afwijkingen van het typische beeld. De haardjes zijn meer ongelijk van grootte, onregelmatiger van vorm, vaak conflueerend, kortom, het geheel maakt een eenigszins anderen indruk dan een typische foto bij miliairtuberculose. Bovendien is de uitzaaiing over het rechter longveld dichter dan links. Desniettegenstaande is in elke long de uitzaaiing zóó regelmatig over het geheele longveld verspreid, dat men zich moeilijk kan voorstellen, dat zij anders dan langs haematogenen weg is ontstaan.

Uit de bovenstaande opmerkingen blijkt echter voldoende, dat men, hoe men zich de ontstaanswijze der haardjes in casu ook moet voorstellen, dit geval niet mag beschouwen als een goed voorbeeld van genezen miliairtuberculose van de longen.

Om twee redenen is deze patient verder een zeer merkwaardig geval. Allereerst is het vreemd, dat zoo een uitgebreid longproces zonder belangrijke objectieve of subjectieve verschijnselen verliep. Voorts ziet men hier, dat, terwijl de tuberculeuze afwijkingen in de andere organen een voortschrijdend karakter vertoonden en patient daaraan tenslotte is bezweken, het proces in de longen, hetwelk toch hoogstwaarschijnlijk ook van tuberculeuzen aard is geweest, na

1½ jaar op de foto zoo goed als genezen is. Dit pleit wel weer heel sterk voor het vermogen der longen, om een uitzaaiing van zeer talrijke tuberculeuze haardjes, zelfs onder betrekkelijk ongunstige omstandigheden, te overwinnen.

Van de boven besproken vijf patienten zijn derhalve de eerste twee te beschouwen als gevallen, waarbij een haematogene miliairtuberculose der longen is genezen; terwijl dit voor de overige drie patienten wel meer of minder waarschijnlijk is, doch niet voldoende bewezen kan geacht worden.

HOOFDSTUK V

Slotbeschouwingen

Na de bespreking der theoretische mogelijkheid van genezing van miliairtuberculose en de critische beschouwing der bestaande casuistiek, dienen wij thans na te gaan welke conclusie uit dit alles met betrekking tot de prognose dezer ziekte valt te trekken.

Allereerst wordt er hier dan nog eens met nadruk op gewezen, dat het de bedoeling van dit proefschrift in hoofdzaak is om dit probleem zooveel mogelijk van den *klinischen* kant te benaderen. Wanneer men zulks doet, dan dringen zich voornamelijk de volgende vragen op.

1°. Bestaat er in de literatuur een voldoend groot aantal gevallen van genezen miliairtuberculose, *waarbij het klassieke klinische ziektebeeld aanwezig was*, om het tot dusverre zeer ongunstige oordeel over de prognose van dit lijden te wijzigen?

2°. Zijn er genoeg aanwijzingen om te veronderstellen, dat een acute haematogene miliairtuberculose betrekkelijk vaak bestaan kan, zonder dat zij *klinisch* als zoodanig kan worden herkend? En zoo ja, moet men dan misschien aannemen, dat juist in deze groep een betrekkelijk groot aantal der gevallen geneest?

Ad 1. Uit de bespreking der casuistiek is gebleken, dat slechts in drie gevallen klinische verschijnselen bestonden, die de diagnose miliairtuberculose deden vermoeden, te weten bij de patienten van von Muralt, Kern en Johan en één der patienten van Assmann. Bij het eerste [1]) van deze 3 gevallen moet men nog deze restrictie maken, dat de verschijnselen niet deden denken aan den z.g.n. longvorm der miliairtuberculose maar aan een combinatie van het typheuze en het meningitische type. In zekeren zin hoort dit geval dan ook hier in de bespreking niet thuis. Daarentegen is het geval van Kern en Johan [2]) werkelijk een goed voorbeeld; de diagnose

[1]) Zie bldz. 43 e.v.

[2]) Zie bldz. 62 e.v.

werd klinisch gesteld, röntgenologisch bevestigd en later autoptisch gecontroleerd. Toch mag ik niet verzwijgen, dat juist bij deze patient de röntgenfoto, althans afgaande op de beschrijving, niet geheel typisch was en dat zonder de andere verschijnselen en de sectie de juistheid der diagnose in de publicatie van KERN en JOHAN niet overtuigend was bewezen. Ook bij den patient van ASSMANN [1]) werd de diagnose klinisch gesteld en röntgenologisch zoowel als autoptisch bevestigd.

Evenwel, laten wij veronderstellen, dat al deze drie gevallen aan de daaraan gestelde eischen voldoen. Het is dan zeer verrassend, dat, alhoewel de acute uitzaaiing in de longen is overwonnen, alle drie patienten eenigen tijd later toch aan tuberculose zijn gestorven. Er is dus hoogstens sprake van een *tijdelijke* genezing en niet van een blijvende.

De patient van VON MURALT stierf acht maanden nadat de uitzaaiing had plaats gevonden aan tuberculose van het centrale zenuwstelsel. Er is reeds vroeger op gewezen (bldz. 47), dat de tuberculose van middenoor, urogenitaalapparaat en centrale zenuwstelsel bij dezen patient vermoedelijk ontstaan is door verdere ontwikkeling van de bij de algemeene uitzaaiing in deze organen gevormde tuberkels. Dan is dus de patient wel degelijk aan de gevolgen van deze uitzaaiing gestorven, zij het dan ook niet terstond, maar eenigen tijd nadat de invasie van tuberkelbacillen aanvankelijk was overwonnen.

De patient van KERN en JOHAN onderging hetzelfde lot. Ongeveer tien maanden na de uitzaaiing stierf zij aan meningitis tuberculosa. Ook hier is de mogelijkheid vrij groot, dat de meningitis is uitgegaan van de veranderingen die bij de acute uitzaaiing in de hersenvliezen zijn ontstaan. Dan verschilt dus de doodsoorzaak hier in principe niet van die in het geval van VON MURALT.

Van den patient van ASSMANN is wegens onvolledigheid van de mededeeling niet met zekerheid te zeggen, of de tuberculose van het urogenitaalapparaat, waaraan hij te gronde ging, ook bij de acute uitzaaiing is ontstaan of voor dien reeds bestond.

Nog een enkele opmerking dient hieraan te worden toegevoegd. In hoofdstuk I is bij de bespreking van de ontstaanswijze der

[1]) Zie bldz. 75.

acute miliairtuberculose uitvoerig gewezen op de opvattingen van RIBBERT, HUEBSCHMANN e.a., die meenen, dat de venetuberkel van WEIGERT niet die groote beteekenis in dit verband verdient, die er gewoonlijk aan gehecht wordt. Zonder in herhaling te treden, wil ik er hier nog even op wijzen, dat ook voor de genezingskansen dezer ziekte van groote beteekenis is, in hoeverre deze veronderstelling van RIBBERT en HUEBSCHMANN juist is. Immers, indien veel vaker dan men thans denkt, miliairtuberculose ontstaat door meerdere, elkaar opvolgende, *betrekkelijk* geringe uitzaaiingen, en de grof mechanische oorzaak van een in de bloedbaan doorgebroken tuberculeuzen haard meer op den achtergrond treedt, dan is het theoretisch zeer wel denkbaar, dat er zoowel in het aantal als de intensiteit der afzonderlijke uitzaaiingen groote variatie mogelijk is. Ook een enkele, betrekkelijk geringe uitzaaiing zal nu en dan wel voorkomen. Dat de kans op genezing van een dergelijken vorm van miliairtuberculose veel grooter is, spreekt van zelf.

Leest men de sectieverslagen van de patienten van VON MURALT en KERN en JOHAN hierop na, dan vindt men daarin geen duidelijke gegevens omtrent het aantal tuberkels in de longen. Over de hevigheid der uitzaaiing, althans indien het aantal der tuberkels hiervoor als maat mag worden beschouwd, valt uit deze verslagen niets bepaalds te leeren. Wel kan men zeggen, dat hier vermoedelijk slechts een enkele uitzaaiing heeft plaats gehad, waarvoor n.l. de overeenkomst in anatomischen bouw der verschillende tuberkels pleit. In geen van beide gevallen is een venetuberkel van WEIGERT gevonden. Evenmin echter leest men iets in de sectieverslagen over andere tuberculeuze veranderingen van den vaatwand, die immers in de opvattingen van RIBBERT en HUEBSCHMANN een groote rol spelen. In deze twee gevallen is dus niet uitgemaakt, op welke wijze de miliaire uitzaaiing ontstaan is.

Resumeerende moet het antwoord op de eerste der op bldz. 92 gestelde vragen als volgt luiden. In de literatuur komen hoogstens drie gevallen voor, waarbij men kan spreken van genezing van een acute haematogene miliairtuberculose, waarbij ook het typische klinische ziektebeeld bestond. Ook indien de genezing inderdaad blijvend ware geweest, had men in dit zeer geringe aantal, gezien het betrekkelijk veelvuldig voorkomen dezer ziekte, geen aanleiding mogen vinden, om de prognose niet practisch gesproken in-

faust te blijven stellen. En deze aanleiding ontbreekt eerst recht, nu gebleken is, dat alle drie patienten toch kort na de uitzaaiing en hoogstwaarschijnlijk tengevolge daarvan zijn gesuccombeerd.

Ad 2. Veel belangrijker, maar veel moeilijker is de beantwoording van de tweede vraag. Heeft men inderdaad voldoende reden om te veronderstellen dat *veel vaker, dan tot nu toe bekend is*, acute miliairtuberculose voorkomt zonder dat zij klinisch is te herkennen.

Dit vermoeden wordt gewekt door het feit, dat in bijna alle gevallen, waar de foto typisch was en waarover straks nog nader zal worden gesproken de diagnose klinisch niet kon worden gesteld.

Wij weten, dat een miliaire uitzaaiing in de longen bestaan *kan*, zonder klinische verschijnselen te geven. Ten eerste blijkt dat uit het feit, dat herhaaldelijk de diagnose bij de sectie pas gesteld wordt, zonder dat gedurende het leven de symptomen ook maar een oogenblik aan deze ziekte deden denken. En ten tweede: men vindt nu en dan een typische foto bij patienten, die pas veel later *klinische* verschijnselen vertoonen en waarbij door de sectie de röntgenologische diagnose wordt bevestigd. De uitzaaiing, die dus blijkbaar intensief genoeg was om een typische foto te geven, verliep dan in elk geval een zeker tijdperk zonder verschijnselen. In hoofdstuk I is daar meer uitvoerig op gewezen.

Het is dan ook zonder meer duidelijk, dat de beantwoording van het eerste gedeelte der tweede vraag voornamelijk afhangt van de waarde, die men aan de röntgenfoto van miliairtuberculose moet hechten.

In hoofdstuk II is de röntgenologische diagnostiek en differentieele diagnostiek der miliairtuberculose uitvoerig besproken. Hierbij bleek, dat in verschillende richtingen de volstrekte waarde ervan aanvechtbaar is.

Allereerst zijn er gevallen bekend, waar bij een miliaire uitzaaiing in de longen, autoptisch gecontroleerd, de foto tot het eind toe negatief bleef. Voorts komt het nu en dan voor, dat alleen op de röntgenologische afwijkingen de differentiatie ten opzichte van andere aandoeningen niet mogelijk is. Een van de grootste moeilijkheden daarbij is wel het feit, dat menigmaal op de foto niet uit te maken is, of de uitzaaiing al of niet haematogeen ontstaan is. Bovendien zijn de klinische verschijnselen bij vele der ziekten, die moeilijkheden op-

leveren voor de differentieele diagnostiek, vaak sterk gelijkend op die van miliairtuberculose. Ondanks de zeer groote diagnostische waarde der foto blijkt dus, dat men niet uitsluitend daarop de diagnose met zekerheid mag stellen, doch dat ook zij, zeker in gevallen die ook klinisch moeilijkheden opleveren, slechts in verband met de kliniek en de overige onderzoekingsmethoden moet worden geduid. Dit alles is natuurlijk een zwakke plaats in de poging om juist op grond van de röntgenfoto een *klinisch atypischen* vorm van miliairtuberculose als het ware te ontdekken.

Evenwel zijn de andere mogelijkheden, die in aanmerking komen, betrekkelijk zoo gering in aantal en zoo zeldzaam, dat men hun beteekenis niet moet overschatten, juist nu in de laatste jaren de publicaties van gevallen van een typische foto van miliairtuberculose bij gezonde individuen en bij menschen, die reeds zeer lang aan tuberculose lijden steeds talrijker worden en er zich onder de schrijvers erkende autoriteiten als Assmann en Lorey bevinden.

Daarbij komen nog de uitkomsten van andere onderzoekingen die voor de mogelijkheid van genezing van miliairtuberculose pleiten. Zij zijn in hoofdstuk I uitvoerig besproken, zoodat te dezer plaatse kan worden volstaan met een verwijzing naar het vroeger medegedeelde betreffende:

1°. De onderzoekingen van Ribbert en vooral die van Huebschmann over de pathogenese der acute miliairtuberculose. In hun systeem is de mogelijkheid op slechts kleine uitzaaiingen belangrijk grooter dan in de opvatting van Weigert.

2°. Die van Arnold en Huebschmann over het voorkomen van niet-specifieke organisatieprocessen in de longen, zelfs bij de ernstigste, zuiver exsudatieve vormen van miliairtuberculose.

3°. Die van Korteweg over het zeer veelvuldig optreden van een bindweefselkapsel om de tuberculeuze haardjes en andere verschijnselen van genezing bij miliairtuberculose.

4°. Die van Kment en Korteweg, waarin zij beiden tot de conclusie komen, dat de dood bij miliairtuberculose dikwijls moet worden toegeschreven aan een compliceerende meningitis.

Ook werd er reeds vroeger op gewezen, dat men herhaaldelijk bij

een laparotomie een miliaire uitzaaiing op het peritoneum vindt, die eenigen tijd later bij operatie of sectie blijkt totaal verdwenen te zijn.

In dit verband leveren ons ook de door mij beschreven patienten D en E zeer belangrijke gegevens. Ik laat hier in het midden of de daarvan vervaardigde foto's bewijzend waren voor miliairtuberculose. In elk geval hebben wij hier te doen met aandoeningen, die röntgenologisch niet van een zeer intensieve, haematogeen ontstane afwijking zijn te onderscheiden. Bovendien mag men aannemen, dat deze veranderingen van tuberculeuzen aard zijn, gezien de overige verschijnselen bij deze patienten. En wat zien wij nu? Patient E had behalve een zeer intensieve uitzaaiing van kleine haardjes in de longen ook nog een uitgebreide wervel- en niertuberculose. Aan dit progressieve proces is hij ongeveer een jaar later gesuccombeerd. Maar tijdens den voortgang van dit proces zijn de longafwijkingen desondanks genezen, zoodat op de laatste foto, kort voor den dood vervaardigd, de longen zoo goed als geen afwijkingen meer vertoonen. Bij patient D zagen wij de foto dezelfde veranderingen ondergaan, terwijl zich bij dit meisje intusschen een duidelijke spondylitis tuberculosa ontwikkelde.

Dit alles is zoo treffend, dat men na vergelijking met het verloop van tuberculeuze afwijkingen in nieren en hersenen, neigt tot de reeds dikwijls verkondigde hypothese, dat het longweefsel bij uitstek geschikt is om tuberculeuze processen te overwinnen. En dan is de verleiding wel zeer groot om aan te nemen, dat, indien een haematogene uitzaaiing nieren, hersenen en hersenvliezen maar vrij laat, of juister, in hoofdzaak beperkt is tot de longen, de genezingskans nog niet zoo gering behoeft te zijn. Een groote moeilijkheid hierbij is, dat men practisch gesproken bijna nooit een sectie zal zien bij of kort na de genezing van een dergelijken patient, zoodat ook niet is uit te maken of inderdaad deze uitzaaiing alleen tot de longen beperkt was. Ook VON MURALT vermoedt, dat bij genezing van miliairtuberculose de uitzaaiing tot de longen beperkt bleef. Ik kom op dit probleem straks nog terug.

In hoofdstuk III is gebleken, dat onder alle daar besproken patienten slechts zes een typische foto vertoonden, zonder dat in deze gevallen vóór de röntgenopname de diagnose *klinisch* gesteld

werd. Het zijn een geval van LOREY [1]), drie van COHN [2]) en twee van ASSMANN [3]).

Ik geef hierbij toe, dat ik mij in mijn oordeel niet heb kunnen onttrekken aan den invloed van mijn algemeenen indruk over de desbetreffende publicaties, terwijl ik mij daarbij tevens voor een deel liet leiden door de autoriteit van de schrijvers. Bij een critische bespreking van de duiding van röntgenfoto's bij longtuberculose door verschillende personen lijkt mij dat trouwens onvermijdelijk. Voor miliairtuberculose geldt dit eerst recht zeer sterk wegens den aard der afwijkingen op de foto en de opvattingen over het begrip miliairtuberculose in het algemeen. Waarbij voor ons probleem nog komt, dat de beste contrôle, n.l. de obductie uit den aard der zaak in onze gevallen steeds ontbreekt.

Men moet, als het vraagstuk van den *klinischen* kant wordt bezien, uitgaan van *absoluut* typische foto's. Hieruit volgt, dat verschillende gevallen, die ik uit deze overweging niet tot de typische heb willen rekenen, waarschijnlijk toch wel in dit verband van groote waarde zijn en een steun voor de mogelijkheid van genezing van miliairtuberculose kunnen bieden. Zoo zijn ook de korte mededeelingen over genezing van miliairtuberculose, die den laatsten tijd in de literatuur steeds talrijker worden van belang. Zelfs zijn de waarnemingen van BLAINE, MIDDLETON en BAER e. a., waarbij een betrekkelijk gering aantal schaduwen op de foto werd gevonden niet geheel zonder beteekenis. Uit de beschrijving van deze foto's krijgt men n.l. den indruk, dat daarop diffuus verspreid haardjes in de longen te zien zijn, die meerendeels gelijk van grootte, scherp begrensd en soms verkalkt zijn, maar altijd duidelijk minder in aantal dan bij acute miliairtuberculose. Een dergelijke foto zou dan dus de voorstelling zijn van een oude, *genezen* miliairtuberculose, waarbij een belangrijk deel der tuberkels was geresorbeerd, terwijl het kleinste deel was blijven bestaan, al dan niet nog eenigszins gegroeid, al dan niet later verkalkt.

Dat in den laatsten tijd de mededeelingen over gevallen van genezen miliairtuberculose in de literatuur steeds talrijker worden, moet voor een belangrijk deel worden toegeschreven aan het feit,

[1]) Zie bldz. 52 e.v.
[2]) Zie bldz. 57 e.v.
[3]) Zie bldz. 74 e.v.

dat veel meer dan een tien tot vijftien jaren geleden, in sanatoria en klinieken stelselmatig röntgenfoto's worden vervaardigd.

Wanneer wij de bovengenoemde zes gevallen van een typische foto bij patienten, waarbij klinisch de diagnose niet gesteld was, samen met de drie door mij waargenomen gevallen nader bezien, dan blijkt daaruit het volgende.

Patient C [1]) geeft de grootste moeilijkheden, omdat de reactie van VON PIRQUET en die van MANTOUX herhaaldelijk negatief waren. In hoofdstuk IV is er reeds op gewezen, dat het daarom heelemaal niet zeker is, dat de afwijkingen in de longen, die hier een voor miliairtuberculose typische foto opleverden inderdaad van tuberculeuzen aard waren. Lues en miliaire pneumonieën lijken mij al even onwaarschijnlijk, zoodat ik een bevredigende verklaring voor de röntgenologische afwijkingen in casu niet weet te geven.

Ook voor den patient van LOREY, twee van de patienten van COHN en een van ASSMANN is het overtuigende bewijs voor den tuberculeuzen aard der aandoening niet geleverd, alhoewel daar de kans wel grooter is. Voor de overige vier gevallen weten wij het echter zoo goed als zeker. Een patient van ASSMANN had tuberculeuze afwijkingen van de chorioidea; bij patient A bestond tevens een uitzaaiing van huidtuberculiden en ontstond later een spondylitis tuberculosa. Nog beter ingelicht zijn wij over het in 1923 door COHN beschreven meisje en patient B. Bij het eerste werd op grond van de veranderingen, welke de geëxtirpeerde milt vertoonde, de diagnose miliairtuberculose gesteld en bestond tevens een miliaire uitzaaiing in het peritoneum en onder de leverkapsel, zoodat het wel zeer waarschijnlijk is, dat ook aan de röntgenologische veranderingen in de longen een miliaire uitzaaiing van tuberkels ten grondslag lag. Bij patient B [2]) werd een stukje long post mortem onderzocht. Hierin werden duidelijke tuberculeuze afwijkingen gevonden, al kan men op dit ééne praeparaat niet met zekerheid zeggen, dat het miliairtuberculose is geweest.

Tenslotte nog een enkele opmerking over patient D [3]). Wegens de kleine kringvormige schaduwen, die op de foto hier en daar te

[1]) Zie bldz. 84 e.v.
[2]) Zie bldz. 81 e.v.
[3]) Zie bldz. 87 e.v.

zien waren, hadden wij hier dus geen absoluut typische foto. Daarom is dit geval in bovenstaande besprekingen dan ook niet behandeld.

Toch zijn de overige röntgenologische afwijkingen van de longen wel typisch voor miliairtuberculose. Ook het feit, dat eenigen tijd later een spondylitis optrad past heel goed in dit systeem. Hierin komt dit geval dus overeen met patient A, een van ASSMANN (zie bldz. 75) en in zeker opzicht met de gevallen van VON MURALT en KERN en JOHAN. Bij al deze patienten treedt de miliaire uitzaaiing in de longen eenigen tijd vóór de duidelijke afwijkingen in de andere organen op, of is zij als een der vele tuberculeuze afwijkingen bij de betrokken patienten te beschouwen.

Door vele, in dit proefschrift uitvoerig besproken, grootendeels theoretische beschouwingen wordt de geneeslijkheid van miliairtuberculose der longen waarschijnlijk gemaakt. Op grond van de bestudeering der casuistiek uit hoofdstuk III en IV meen ik, dat dit door de praktijk is bevestigd. Inderdaad komt er dus vaker dan men tot nu toe dacht, een haematogene uitzaaiing van miliaire tuberkels tot stand, die, *althans wat de longen betreft*, kan genezen. *Zij verloopt meestal niet onder het klassieke klinische beeld der acute miliairtuberculose.* Hiermede is dus de tweede vraag van bldz. 92 beantwoord.

Komen wij thans nog eens terug op het bezwaar, dat er bijna nooit bij een sectie iets wordt gevonden, wat wijzen zou op genezen miliairtuberculose.

Heelemaal waar is dit niet. Zoowel bij den patient van VON MURALT als bij die van KERN en JOHAN en ASSMANN vond men wel degelijk na den dood tallooze tuberkels, elk omgeven door een zeer dikke laag van bindweefsel. Bij het door COHN beschreven meisje zijn op de foto *in den loop van enkele jaren* de kleine schaduwen tot veel grootere infiltraten uitgegroeid. Het spreekt van zelf, dat men bij een eventueele sectie van deze longen de diagnose niet meer op miliairtuberculose zou gesteld hebben. En aan den anderen kant verdwenen op de foto's van de patient van LOREY, patient A, B en C, als ook op die van pat. D en E de schaduwen geheel of zoo goed als geheel en bleef alleen een versterkte bindweefselteekening over. Bij een eventueele sectie van een dezer

patienten zou ook de diagnose niet meer gesteld kunnen worden.

Bovengenoemd bezwaar is hiermee zeker niet opgeheven, maar heeft toch wel een deel van zijn beteekenis verloren.

Thans moeten hier nog enkele andere vragen ter sprake komen. Het zijn de volgende:

a. Hoe komt de miliaire uitzaaiing in deze genezen gevallen tot stand? In één keer of in meerdere keeren?

Men kent van ouds naast den acuten vorm van miliairtuberculose ook den z.g. chronischen vorm, waarbij vanuit een haard ergens in het lichaam op verschillende tijden een voldoend aantal bacillen aan de bloedbaan wordt afgegeven om een miliaire uitzaaiing in de longen te doen ontstaan. Ware dit het geval bij den vorm, dien wij op het oog hebben, dan zouden de schaduwen op de foto niet zóó opvallend gelijk in grootte zijn, dat het typische beeld van acute miliairtuberculose zou ontstaan.

Wij moeten dus wel aannemen, dat de uitzaaiing één keer of enkele keeren, doch zeer snel op elkaar volgend, heeft plaats gevonden. Voor de gevallen van VON MURALT en KERN en JOHAN is dit door de sectie waarschijnlijk gemaakt. Of de uitzaaiing bij deze gevallen van miliairtuberculose ontstaat op de wijze, zooals WEIGERT het zich voorstelde, of zooals HUEBSCHMANN e. a. meenen, is een zeer belangrijke vraag, die echter bij dit kleine materiaal niet is te beantwoorden, zooals boven nader is besproken.

b. Blijft de uitzaaiing in deze gevallen beperkt tot de longen of moet men haar ook in andere organen aannemen?

Eenigszins tegen de verwachting in blijkt, dat ook veelal in andere organen tuberculeuze afwijkingen bestaan. Zekerheid, dat deze tegelijk met de miliaire uitzaaiing in de longen ontstaan zijn, heeft men natuurlijk niet. Dat bij een deel der gevallen (LOREY, twee van COHN, één van ASSMANN en pat. B) in andere organen geen *klinische* verschijnselen van tuberculose bestonden, sluit natuurlijk niet uit, dat er toch een miliaire uitzaaiing in had plaats gevonden. De overige patienten vertoonden alle ook specifieke afwijkingen elders in het lichaam, b.v. van de wervels (pat. A), chorioidea (ASSMANN), milt, lever en peritoneum (COHN). Ook de patienten van VON MURALT, KERN en JOHAN en ASSMANN, die later gestorven zijn, ver-

toonden in verschillende organen uitgebreide afwijkingen van tuberculeuzen aard. Hetzelfde geldt voor enkele gevallen uit de casuistiek, die om een of andere reden niet onder de echte gevallen van miliairtuberculose zijn opgenomen (HEYMAN, NORTHRUP, pat. C, respectievelijk in de huid en onder het periost, in de huid en in het beenstelsel).

Er is dus heelemaal geen reden om aan te nemen, dat in gevallen, waar miliairtuberculose in de longen geneest, de uitzaaiing uitsluitend tot de longen beperkt was.

c. Leert de besproken casuistiek ons iets omtrent de *klinische verschijnselen* van dezen genezenden vorm van miliairtuberculose?

Pat. B leek klinisch nog het meest op miliairtuberculose; het kind was ernstig ziek en vertoonde naast koorts wat dyspnoe en cyanose. Blijkbaar was echter de gelijkenis toch niet groot genoeg om het stellen der diagnose mogelijk te maken. Een der patienten van COHN vertoonde ook een heel ernstig klinisch ziektebeeld met hooge koorts, vermagering, algemeen verval van krachten, misselijkheid, anorexie, miltzwelling en livide verkleuring der lippen. Pat. A maakte een langen tijd van matige temperatuursverhooging door, met geringe percutorische en auscultatorische afwijkingen der longen, maar zonder eenige verdere klacht. Een patient van ASSMANN en een van COHN vertoonden korten tijd (6 à 12 weken), voordat de foto werd genomen, vage algemeene klachten misschien berustende op tuberculose der longen of bronchiaalklieren. Een andere patient van ASSMANN had voor zeven jaren in aansluiting aan een haemoptoe een langdurende ernstige ziekte, gepaard gaande met hooge koorts doorgemaakt. Het eene meisje van COHN had naast geringe koorts de verschijnselen, die aan de ziekte van BANTI deden denken, terwijl de patient van LOREY aan maagklachten met koorts leed.

Uit de bovenstaande gegevens gelukt het niet een eenigszins duidelijk ziektebeeld op te stellen. Bovendien is daarvoor het aantal gevallen wel wat te gering. Wel krijgt men den indruk, vooral indien men de twijfelachtige gevallen hierop ook naleest, dat in de meeste gevallen, de miliaire uitzaaiing wel met meer of minder ernstige, algemeene verschijnselen waaronder steeds koorts gepaard ging, zeker kon men dit ook daarom niet zeggen, omdat men nooit

kan uitmaken of de röntgenologische afwijkingen tegelijk met de klinisch waargenomen ziekte ontstaan zijn, of misschien reeds lang van te voren aanwezig waren. Toch is dit laatste in vele gevallen zeer onwaarschijnlijk, omdat men bij de geleidelijke verbetering van den patient in *klinischen* zin, ook de afwijkingen op de foto grootendeels zag verdwijnen, b.v. bij de patient van LOREY, en pat. A en B.

d. Kan men uit de röntgenfoto's iets leeren omtrent het verloop van het proces in de longen bij deze gevallen?

VON MURALT zag de haardjes geleidelijk scherper van begrenzing worden, misschien ook sterker van schaduw, maar de uitzaaiing bleef zoo dicht, dat ook op de laatste foto het typische beeld van miliairtuberculose bestond. Dit kwam bij dezen patient ook geheel overeen met den autoptischen vondst.

ASSMANN en KERN en JOHAN geven geen voldoende mededeelingen over de afwijkingen op de röntgenfoto bij de volgende opnamen, al mag men aannemen, dat ook daar tot den dood op de foto de veranderingen zijn blijven bestaan. Dit wat betreft de 3 gevallen, die trots tijdelijke verbetering later toch zijn gestorven.

Bij de patienten, die genezen zijn, zijn veelal duidelijke veranderingen op de latere foto's waar te nemen. Zoo zag LOREY op den duur de vlekjes zoo goed als geheel verdwijnen, zoodat eigenlijk alleen maar een vermeerderde bindweefselteekening overbleef. Precies hetzelfde zagen wij bij pat. A en pat. B en ook bij pat. C, D en E. In een geval van COHN groeiden enkele der haardjes uit tot grootere infiltraten terwijl ook een vermeerdering van bindweefsel duidelijk zichtbaar werd. Dit moet men vermoedelijk ook aannemen bij enkele der twijfelachtige gevallen uit de casuistiek. Bij de tweede patient van COHN kwam er op de latere foto geen verandering in het typische beeld, maar deze patient kon slechts één jaar worden vervolgd. Eventueele veranderingen kunnen daarna nog best zijn opgetreden. De derde patient heeft COHN niet verder kunnen controleeren.

LOREY schrijft de afwezigheid der vlekjes op de latere foto's toe aan het feit, dat de tuberkels vermoedelijk te klein waren om duidelijke schaduwen te geven. Zoolang het proces nog in zijn eerste stadium was, waren de afzonderlijke haardjes, vooral wegens de

perifocale verschijnselen duidelijk op de foto zichtbaar. Toen daarna, bij de genezing, de reactieve veranderingen om de tuberkels verdwenen en de tuberkels zelf vermoedelijk ook kleiner werden, gaven zij geen schaduw meer op de foto. Het lijkt mij veel waarschijnlijker in deze gevallen een totale resorptie van het grootste gedeelte der tuberkels aan te nemen.

Het is zeker van belang, dat in drie gevallen (wanneer men nog drie twijfelachtige gevallen meerekent in zes), op de latere foto's dezelfde afwijkingen zijn gevonden, te weten: vermeerdering van bindweefselteekening en een enkel klein haardje hier en daar in de longen. Het aantal der gevallen is natuurlijk veel te klein, om hierin een typisch verschijnsel te zien, maar het is toch van groot belang om hierop bij andere gevallen in het bijzonder te blijven letten.

Ten slotte nog een korte opmerking over de *prognose* van deze gevallen, waarbij dus de miliaire uitzaaiing *in de longen* is overwonnen.

Hieromtrent kan men voorloopig, zoolang niet meer gevallen dan de thans bekende nauwkeurig zijn vervolgd, slechts zeggen, dat de prognose quo ad vitam ondanks alles zeer voorzichtig moet worden gesteld. In de eerste plaats bewijzen de gevallen van VON MURALT, KERN en JOHAN en ASSMANN, dat, al is de uitzaaiing in de longen overwonnen, er vanuit hersenvliezen en nieren groot gevaar blijft dreigen. De prognose hangt dus vooral af van de vraag, welke organen tevens in belangrijken graad zijn aangedaan; hersenvliezen en vermoedelijk ook nieren moeten daarbij bijzonder gevreesd worden. Welke organen zijn aangetast en in welken graad, zal klinisch gedurende of korten tijd na de uitzaaiing meestal niet zijn vast te stellen. Dit maant dus zeker tot voorzichtigheid bij de prognose. Voorts hebben wij twee gevallen waargenomen, waarbij zich later een spondylitis tuberculosa ontwikkelde, die ook thans nog bestaat.

Aan den anderen kant geven patienten als die van ASSMANN, waarbij de röntgenologische afwijking een toevallige ontdekking was en de menschen zich geheel gezond voelden, toch den indruk dat men, zij het dan met den bovengenoemden slag om den arm, de prognose niet *te* somber moet stellen.

Het is niet onmogelijk, dat de behandeling van tuberculose met

sanocrysine ook voor de prognose van miliairtuberculose van beteekenis zal zijn. In het geheel zijn er tot nu toe vier gevallen van een dusdanige behandeling bij miliairtbc. vermeld, n.l. door BIE, SECHER en WÜRTZEN. De beschrijvingen zijn echter te onvolledig voor een uitvoerige critiek, zoodat hierover nog geen oordeel is te geven.

De mogelijkheid is evenwel niet uitgesloten, dat vooral de dierproeven van MØLLGAARD en zijn medewerkers, in den toekomst van groot belang kunnen blijken te zijn ook voor de therapie van acute miliairtuberculose.

NASCHRIFT

Nadat dit proefschrift reeds ter perse gegaan was, kwam mij een artikel van PIERSON onder de oogen (*Amer. Rev. of Tuberc.* April 1926), waarin drie nieuwe gevallen van genezen miliairtuberculose worden beschreven.

Bij den *eersten* patient, een knaap van 15 jaar, bestond behalve een typische röntgenfoto een zwelling van talrijke lymphklieren. Eén dezer klieren werd geëxcideerd, bij het onderzoek bleek het stroma totaal verwoest te zijn en vervangen door miliaire tuberkels, waarin reuzencellen en beginnende verkazing werden gevonden.

De beschrijving der röntgenfoto luidde aldus: „X-ray of chest showed an uniform diffuse motling throughout the entire lungfields, sparing no part either of the apices or extreme bases. The nodules were 2 m.m. in diameter. The hilum shadows were considerably enlarged, showing infiltration of the lymphnodes in both the anterior and posterior mediastinum".

Twee jaar later werd deze jongen opnieuw onderzocht; hij was nu heelemaal gezond, de klierzwellingen waren verdwenen. Op de röntgenfoto zag men „widely disseminated tuberculosis of the lungs", waarbij de afzonderlijke vlekjes den indruk maakten van kleine fibreuze litteekens. Ik dien hieraan nog toe te voegen, dat deze jongen bij het eerste onderzoek, waarna hij eenigen tijd in een ziekenhuis werd geobserveerd, wel algemeene en vage tuberculeuze klachten had gehad, maar geen verschijnselen had vertoond, die aan miliairtuberculose doen denken.

Bij den *tweeden* patient, een 23 jarigen kantoorbediende, was

het onderste derde gedeelte der longen op de röntgenfoto vrij van de typische stippeling. Een foto, 8 maanden later vervaardigd, vertoonde geen veranderingen ten opzichte van de eerste foto. Een half jaar later werden bij dezen patient linker nier en linker epididymis wegens tuberculose verwijderd.

PIERSON erkent, dat de omstandigheid, dat het onderste derde gedeelte der longen niet was aangedaan een sterk argument is tegen de diagnose miliairtuberculose. De verklaring, die hij er voor tracht te geven en die steunt op de hypothese, dat de voortschrijding van het proces langs de lymphbanen in de onderkwabben in casu moeilijker zou geschieden dan in de bovenkwabben is ten eenenmale onvoldoende.

De *derde* patient, een vrouw van 61 jaar, die sinds ongeveer 8 jaar aan tuberculose der longen leed, vertoonde op de röntgenfoto verkalkte knobbels, over alle vijf kwabben verspreid met een caverne in den linker top.

Zonder dit artikel van PIERSON uitvoerig te willen bespreken, wil ik er hier slechts op wijzen dat, indien men den eersten patient niet tot die gevallen wil rangschikken, waarbij de genezing van miliairtuberculose der longen overtuigend is bewezen, men het toch zeker dient te rekenen tot die groote groep van twijfelachtige gevallen, op wier beteekenis in dit proefschrift reeds herhaaldelijk werd gewezen.

GERAADPLEEGDE LITERATUUR

Achelis, Ueber die Röntgendiagnose der miliaren Lungentuberkulose. Münch. med. Wochenschr. 1910, p. 1875.

Altmann, Zur Kenntniss der Boekschen Erkrankung. Arch. f. Dermat. u. Syphilis 1921, p. 1.

Amelung, Grippe und Lungentuberkulose. Münch. med. Wochenschr. 1924, p. 1321.

„ Beobachtungen bei haematogen disseminierter Lungentuberkulose. Klin. Wochenschr. 1925, p. 378.

Amelung und *von Hecker*, Klinische und röntgenologische Beobachtungen bei haematogen disseminierten Lungentuberkulosen. Klin. Wochenschr. 1924, p. 204.

Amrein, Ueber klinische und biologische Heilung der Tuberkulose. Immunitätsproben und Tuberkulinbehandlung. Zeitschr. f. Tuberk. Bd. 35, p. 259.

Archangelsky, Zur Frage nach der Möglichkeit der Genesung der tuberkulosen Meningitis. Münch. med. Wochenschr. 1910, p. 1705.

„ Zur Frage über die Möglichkeit einer Heilung der Meningitis tuberculosa. Jahrb. f. Kinderh. 1911, p. 155.

Armstrong, X-rays in the diagnosis of miliary tuberculosis. Zentral bl. f. d. ges. Tuberk.forschung. 1925, p. 142 (Ref.).

Arnold, Beiträge zur Anatomie des miliaren Tuberkels. Virchow. Arch. f. Path. Anat. u. Physiol. Bd. 88, p. 397.

Aschenheim, Zur Statistik der Tuberkulose. Monatsch. f. Kinderh. Bd. 29, H. 4/5.

Aschoff, Pathologische Anatomie, 1919.

„ Ueber die natürlichen Heilungsvorgänge bei der Lungenphthise. München 1922.

Askanazy, Über lupöse Tuberkulose des Blutbildungsapparats und tuberkulöse Splenomegalie. Ziegler-Aschoffs Beitr. Bd. 69, p. 563.

Assmann, Miliartuberkulose. Münch. med. Wochenschr. 1913, p. 1296.

„ Bronchiolitis obliterans. Münch. med. Wochenschr. 1913, p. 1296.

„ Demonstrationen von Röntgen aufnahmenin der medizinischen Gesellschaft, Leipzig, 6 Mei 1913. (Münch. med. Wochenschr. 1913, p. 1923. (Ref.).

„ Beiträge zur Röntgendiagnostik der latenten bez. inzipienten Lungentuberkulose. Fortschr. a. d. Geb. d. R. strahlen, Bd. 18, H. 1.

„ Diskussionsbemerkung zum Vortrag *Haudek*. Verh. d. deutsch. R. gesell. Bd. 7, p. 49.

Assmann, In: Verh. d. deutsch. R. gesell. Bd. 4, p. 49.
„ Beiträge zur Röntgendiagnostik der Miliartuberkulose. Fortschr. a. d. Geb. d. R. strahlen. Bd. 18.
„ Klinische Röntgendiagnostik der inneren Erkrankungen. Leipzig 1922.
Baer, Report of a case of healed miliary tuberculosis. Am. Journ. of Dis. of Childr. Febr. 1924.
Balcerek, Multiple intrathoracale Metastase nach maligner Degeneration eines Naevus pigmentosus. Berl. klin. Wochenschr. 1921, no. 45.
Bandelier und *Röpke*, Die Klinik der Tuberkulose. 1920.
Bell, Ueber einen Fall von sekundären Lungenkarzinose. Diss. Strassburg, 1917.
Beltz, Die Pneumokoniose im Röntgenbilde. Münch. med. Wochenschr. 1914, p. 1706.
Benda, Ueber acute Miliartuberculose. Berl. klin. Wochenschr. 1899, no. 26, 27 en 29.
Bessau, Immunbiologie der Tuberkulose. Klin. Wochenschr. 1925, no. 8.
„ Immunbiologie der Tuberkulose. Monatschr. f. Kinderh. Jan. 1925.
Blaine, Röntgenological evidence of a apparently healed miliary tuberculosis of the lungs. Am. Journ. of Röntg. and Rad. therapy. 1924, no. 3.
Blum, Zur Differentialdiagnose miliarer Lungenprozesse und sekundärer Lungentumoren. Münch. med. Wochenschr. 1924, p. 545.
Bokay, Ueber die Heilungsmöglichkeiten der Meningitis tuberculosa. Jahrb. f. Kinderh. 1914.
Bolle, In: Zeitschr. f. Tuberk. 1920, Bd. 33, p. 32.
Brasche, Die Lungenmetastasen bei malignem chorionepitheliom, mit besonderer Berücksichtigung eines eigenartigen Falles. Virchow Arch. f. Path. Anat. u. Physiol. Bd. 215.
Braun, Die Häufigkeit der Miliartuberkulose im Greisenalter. Korr. bl. f. Schweizer Ärzte, 1917, no. 55 (Ref.).
Braunschweig, Diskussionsbemerkung zum Vortrag *Holthusen*. Münch. med. Wochenschr. 1918. (Ref.).
Bruce, Discussion on het diagnosis of chronic pulmonary tuberculosis in infancy and childhood. Brit. Med. Journ. 12 Sept. 1914.
Bruin De, Demonstratie op de vergadering van de Ned. Vereen. v. Kindergeneeskunde, 26 November 1923. In: Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 1924, no. 21.
Büchler, In: Wien. Klin. Wochenschr. Maart 1925.
Buhl, Lungenentzündung, Tuberculose und Schwindsucht. München 1872
Burkart, Ueber Miliartuberculose und über das Verhältniss der Tuberculose überhaupt zum Abdominaltyphus. Deutsch. Arch. f. Klin. Med. Bd. 12, Leipzig 1874.
Burnard, Physionomie clinique des poussées granuliques au cours de la tuberculose pulmonaire. Ann. de méd. T. 13, Juni 1923.

Burnard et *Sayé*, Granulies froides et granulies chroniques. Ann. de méd. T. 15, Mei 1924.

Calmette, L'infection bacillaire et la tuberculose chez l'homme et les animaux. Paris, 1920.

Cohn, Die anatomischen Substraten der Lungenröntgenogramme und ihre Bedeutung für die Röntgendiagnostik der Lungentuberkulose. Berl. klin. Wochenschr. 1911, no. 1.

„ Die Lungentuberkulose im Röntgenbild. Beihefte z. Zeitschr. f. Tuberk. 1923, no. 2.

„ Ueber atypische Miliartuberkulose. Fortschr. a. d. Geb. d. R. strahlen, Bd. 33, p. 126.

Cornet, Die akute Miliartuberkulose. In: *Nothnagel*, Handbuch der inneren Medizin, 1913.

„ Die Tuberkulose, 1907.

Cramer et *Bickel*. La méningite tuberculeuse est elle incurable? Ann. de méd. 1922, p. 226.

Cruchet and *Gandy*, Two cases of granulitis. Journ. Am. Med. Ass. 1922, p. 1007.

Dehn und *Weinschenk*, Einige physikalische Erwägungen zur Lungenröntgenologie. Fortschr. a. d. Geb. d. R. strahlen. Bd. 32, H. 3/4.

Dieterle, Tubercle bacilli in heartclots in miliary tuberculosis. Journ. of Inf. Dis. Vol. 19, no. 2. (Ref.).

Dietlen, Diskussionsbemerkung zum Vortrag *Haudek*. Verh. d. deutsch. R. gesell. Bd. 7, p. 50.

Dieulafoy, Manuel de Pathologie interne. Paris 1920.

Dinkler, Ueber Miliartuberkulose der Lungen. Zentr. bl. f. ges. Tuberk. forschung. Bd. 15, 1921.

Dittrich, Ein Beitrag zur Pathogenese der acuten allgemeinen Miliartuberculose. Zeitschr. f. Heilk. 1888, Bd. 9, p. 97.

Dolde, Ueber die Bedeutung der Polynukleose bei der Miliartuberkulose und über die Veränderung der Leukozytenzahl und Leukozytenformel in der Agone. Zentr. bl. f. d. ges. Tuberk. forschung, 1917, p. 133 (Ref.).

Dorn-Levy, Vortäuschung krankhafter Veränderungen der Lungen durch das Röntgenbild. Verh. d. deutsch. R. gesell. Bd. 12.

Dunham and *Skavlem*, X-ray observations of the pathogenesis of pulmonary tuberculosis. Tubercle 1924, p. 217.

Eliasberg, Demonstration im Verein für innere Medizin. Oct. 1922. Münch. med. Wochenschr. 1922, p. 1495.

Elsässer, Tuberkelbazille im Blutstrom bei Lungentuberkulose. Beitr. z. Klin. d. Tuberk. Bd. 28, p. 367.

Engel, Zur Klinik der Kindertuberkulose. Monatschr. f. Kinderh. Bd. 29, H. 4/5.

Engelsmann, Ueber die sekundäre Darmtuberkulose. Beitr. z. Klin. d. Tuberk. Bd. 38, p. 16.

Entin, Ueber Pneumokoniosen. Fortschr. a. d. Geb. d. R. strahlen, Bd. 13, H. 1.

Fränkel, Die milde generalisirte Tuberkulose des Erwachsenen. Zeitschr. f. Tuberk. Bd. 40, H. 3.

Gardner, Healing by resolution in experimental pulmonary tuberculosis. Am. Rev. of Tuberc. Vol. 6, no. 3.

Gerharz, Abgrenzung der Lungentuberkuloseformen nach klinischen, hauptsächlich röntgenologischen Zeichen. Beitr. z. Klin. d. Tuberk. Bd. 29, p. 359.

Gräff und *Küpferle,* Die Lungenphthise. Berlin 1923.

Grau, In: Beitr. z. Klin. d. Tuberk. Bd. 42, p. 327 (Ref.).

Grödel, Lungensyphilis im Röntgenbilde. Verh. d. deutsch. R. gesell. Bd. 12.

Hanau, Beiträge zur Lehre der acuten Miliartuberculose. Virchow Arch. f. Path. Anat. u. Physiol. Bd. 108, p. 221.

Hansemann, Ueber typischen und atypischen Lungenphthisen. Berl. klin. Wochenschr. 1911, no. 1.

Hartwich, Statistische Mitteilungen über Miliartuberculose. Virchow Arch. f. Path. Anat. u. Physiol. Bd. 237, p. 196.

Hasselmann und *Bruegel,* Anatomische Beiträge zur Frage der Lungenstruktur im Röntgenbilde. Fortschr. a. d. Geb. d. R. strahlen. Bd. 17.

Haudek, Zum radiologischen Nachweiss der Miliartuberkulose. Verh. d. deutsch. R. gesell. Bd. 7, p. 49.

Hayek, Das Tuberkuloseproblem. Berlin 1921.

Heineke, Beitrag zur Röntgenographie der Lungentuberkulose. Beitr. z. Klin. d. Tuberk. Bd. 41, p. 153.

Herderschee, Miliairtuberculose. Ned. Maandschr. voor Geneesk. 1920, p. 448.

Herz, Miliary tuberculosis with picture of infantile spastic hemiplegia. Münch. med. Wochenschr. 1923, p. 238 (Ref.).

Hesse, Beitrag zur Differentialdiagnose der Thoraxtumoren. Fortschr. a. d. Geb. d. R. strahlen Bd.18, H. 4.

Heyman, Ueber gutartige chronische Miliartuberkulose und ihre Differenzialdiagnose. Inaug. Diss. Berlin 1916.

Hochstätter, Ueber die Heilbarkeit der tuberkulösen Hirnhautentzündung. Deutsch. med. Wochenschr. 1923, p. 870.

Holthusen, Diagnose und Differenzialdiagnose der akuten Miliartuberkulose. Münch. med. Wochenschr. 1918, no. 38.

Huebschmann, Ueber primäre Herde, Miliartuberkulose und Tuberkuloseimmunität. Münch. med. Wochenschr. 1922, p. 1654.

Huebschmann und *Arnold.* Beiträge zur pathologischen Anatomie der Miliartuberkulose. Virchow Arch. f. Path. Anat. u. Physiol. Bd. 249, p. 265.

Hünziker, In: Deutsch. med. Wochenschr. 1911, p. 288.

Jarisch und *Hönlinger,* Zur Kasuistik der Miliartuberkulose. Wien. klin. Wochenschr. 1923, p. 870.

Jarviz, Röntgenbeobachtungen über Staubinhalationen in der Granitindustrie. Am. Journ. of Röntg. April 1922 (Ref.).

Jochmann-Hegler, Lehrbuch der Infektionskrankheiten, 1924.

Joseph, Zur Kenntniss des fieberlosen Verlaufes der akuten allgemeinen Miliartuberculose. Deutsch. med. Wochenschr. 1891, p. 872.

Jürgensen, Zur Diagnose der acuten Miliartuberculose. Berl. klin. Wochenschr. 1872, no. 5.

Kahn, Zur sekundären Tuberkulose. Beitr. z. Klin. d. Tuberk. Bd. 28, p. 284.

„ Chronic miliary tuberculosis of the lungs with resolution; a case report. Am. Rev. of Tuberc. Vol. 13, p. 52.

Kennesknecht, Ueber das Vorkommen von Tuberkelbazillen im strömenden Blut bei Kindern. Beitr. z. Klin. d. Tuberk. Bd. 23.

Kern und *Johan,* Ueber die Möglichkeit der Heilung der Miliartuberkulose. Beitr. z. Klin. d. Tuberk. Bd. 56, p. 41.

Klewitz, Diskussionsbemerkung zum Vortrag *Beltz.* Münch. med. Wochenschr. 1914, p. 1706.

Klieneberger, Ueber Miliartuberkulose im Röntgenbilde. Verh. d. deutsch. R. gesell. Bd. 4, p. 49.

„ Zur Diagnose der Miliartuberkulose. Fortschr. a. d. Geb. d. R. strahlen. Bd. 20, Juni 1913.

Kment, Zur Menigitis tuberculosa mit besonderer Berücksichtigung ihrer Genese. Beihefte z. Zeitschr. f. Tuberk. 1924, no. 14.

Knoll, Die Skrophulosen der Züricher Heilstätte von 1885—1911. Beitr. z. Klin. d. Tuberk. Bd. 29, p. 390.

Koch, Zur Diagnose der akuten Miliartuberkulose im Säuglingsalter. Zeitschr. f. Kinderh. Bd. 38. H. 3.

„ Pathologische Anatomie der kindlichen Tuberkulose. Monatschr. f. Kinderh. Bd. 29, H. 4/5.

Köhler, Ergebnisse der Tuberkuloseforschung. Zeitschr. f. Tuberk. 1914, p. 741.

Korteweg, Allergie und Miliartuberkulose. Frankf. Zeitschr. f. Path. Bd. 29.

Korteweg und *Löffler,* Allergie, Primäraffekte und Miliartuberkulose. Frankf. Zeitschr. f. Path. Bd. 31, p. 136.

Kraemer, Zu den Verlaufsformen und der Diagnose der Miliartuberkulose. Zentr. f. d. ges. Tuberk. forschung 1918, p. 2.

Krehl, Zur Diagnose der Miliartuberkulose. Münch. med. Wochenschr. 1911, p. 2640.

Kuhl, Zur Diagnose der Miliartuberkulose. Münch. med. Wochenschr. 1911, p. 2640.

Kutznitzky und *Bittorf,* Boeksches Sarcoïd mit Beteiligung innerer Organe. Münch. med. Wochenschr. 1915, no. 40.

Lees, Discussion on the diagnosis of chronic pulmonary tuberculosis in infancy and childhood. Brit. Med. Journ. 12 Sept. 1924.

Leichtenstern, Bemerkungen zur subfebrilen und afebrilen Form der acuten

Miliartuberculose. Deutsch. med. Wochenschr. 1891, p. 979.
Letulle et *Halbron*, In: Nouveau Traité de Médecine, Fasc. 12. Paris 1923.
Liebmann und *Schinz*, In: Zeitschr. f. klin. Med. 1921, p. 345.
Lignac, Eenige opmerkingen over algemeene haematogene miliaire tuberculose. Ned. T. v. Geneesk. 1923, p. 662.
Linden, Die Heilwirkung des perkutan zugeführten Kupfers bei Miliartuberkulose. Beitr. z. Klin. d. Tuberk. Bd. 34, p. 92.
Litten, Ueber acute Miliartuberculose. Leipzig 1877, (Ref.).
Letulle, La tuberculose pleuro-pulmonaire. Paris 1916.
Lorenz, Lymphogene Lungencarcinose. Fortschr. a. d. Geb. d. R. strahlen. Bd. 28, H. 5.
Lorey, Ueber einen Fall geheilter Miliartuberkulose. Verh. d. deutsch. R. gesell. Bd. 13.
„ Ueber Lungengeschwülste. Fortschr. a. d. Geb. d. R. strahlen. Bd. 31.
„ Die akute Miliartuberkulose im Röntgenbilde. Ergebnisse d. med. Strahlenforsch. Bd. 1. Leipzig 1925.
„ Diskussionsbemerkung zum Vortrag *Haudek*. Verh. d. deutsch. R. gesell. Bd. 7.
Mac-Gregor, A study of tuberculosis in childhood based upon a review of forty-two post mortem cases. Edinb. Med. Journ. Bd. 32, p. 45. (Ref.).
Marsman, Over diagnostische tuberculine inspuitingen. Ned. T. v. Geneesk. 1925, no. 10.
Matthes, Die Diagnose der Miliartuberkulose. Med. Klin. 1912, no. 44.
„ Lehrbuch der Differentialdiagnose innerer Krankheiten. 1921.
Middleton, Healed miliary tuberculosis. Am. Journ. of Röntg. and Rad. therapy. Sept. 1925.
Miller, The reticulum of the lung. Its rôle in the healing of miliary tubercles. Am. Rev. of Tuberc. April 1926.
Møllgaard, Chemotherapy of tuberculosis. Kopenhagen 1924.
Moro, Zum Studium der Tuberkulinreaktion. Monatschr. f. Kinderh. Bd. 29, H. 4/5.
Müller, Zur Diagnose der akuten allgemeinen Miliartuberkulose. Verh. d. deutsch R. gesell. Bd. 4.
Muralt, Ueber Miliartuberkulose. Corr. blatt. f. Schweiz. Ärzte. 1916, p. 481.
Netousek, Die Diagnose der Miliartuberkulose. Fortschr. a. d. Geb. d. R. strahlen. Bd. 25, p. 191.
Northrup, Disseminated miliary tuberculosis. Am. Journ. Dis. of Childr. 1914, p. 24.
Opic and *Anderson*, First infection with tuberculosis by way of lungs. Am. Rev. of Tuberc. 1920, p. 629.
Opie In: Am. Rev. of Tuberc. 1922, no. 5 en 7 (Ref.).
„ Diagnosis of healed miliary tuberculosis. Am. Journ. of Röntg. and Rad. therapy. Maart 1924.
Ossoinig, Ueber die negative Phase. Monatschr. f. Kinderh. Bd. 29, H. 4/5.

Otten, Die Röntgendiagnose der Lungengeschwülste. Fortschr. a. d. Geb. d. R. strahlen 1910, p. 1.

Pierson, Healed generalized miliary tuberculosis. Am. Rev. of Tuberc. April 1926.

Pollag, Ueber die Tuberkulose der Schilddrüse. Beitr. z. Klin. d. Tuberk. Bd. 27, p. 160.

Ponfick, Ueber die Entstehungs- und Verbreitungswege der acuten Miliartuberculose. Berl. klin. Wochenschr. 1877, p. 673.

Posen, Miliartuberculose. Eine mittelbare Unfallsfolge. Monatschr. f. Unfall- u. Inval. wesen. 1910, No. 8 (Ref.).

Post, Ueber das Vorkommen von Spinnwebgerinnseln bei den Formen der nichttuberkulösen Meningitiden. Arch. f. Kinderh. 1925. p. 23.

Preston and *Jeaffreson,* Mikulicz's disease associated with arrested miliary tuberculosis. Brit. Med. Journ. 14 Febr. 1925.

Presuhn, Akute Miliartuberkulose. Verh. d. deutsch. R. gesell. Bd. 4, p. 143.

Rach, Radiologisch-klinische Semiotik der kindlichen Lungenerkrankungen. Zeitschr. f. Kinderh. 1917, p. 1.

„ Radiologisch erkennbare anatomische Typen der kindlichen Lungentuberkulose. Münch. Med. Wochenschr. Maart 1914.

„ Beiträge zur Röntgendiagnose. Zeitschr. f. Kinderh. Bd. 8, H. 4.

Ramond, Clinical forms and diagnosis of miliary tuberculosis. Progres med. 29 Oct. 1921.

Ranke, Primäraffekt, Sekundär- und Tertiärstadien der Lungentuberkulose. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 119, p. 201 en 297, Bd. 129, p. 224.

Reiche, Septicaemia tuberculosa acutissima oder Typhobacillose Landouzys. Beitr. z. Klin. d. Tuberk. Bd. 32, p. 239.

Reuss, Beiträge zur Klinik der Kindertuberkulose. Zeitschr. f. Kinderh. 1924. Bd. 38.

Reyher, Das Röntgenverfahren in der Kinderheilkunde. Berlin 1912.

Ribbert, Zur Entstehung der acuten Miliartuberculose. Deutsch. Med. Wochenschr. 1897, p. 841.

„ Ueber die Genese der Lungentuberculose. Deutsch. Med. Wochenschr. 1902, p. 301.

„ Ueber die Miliartuberkulose. Deutsch. Med. Wochenschr. 1906, p. 5.

Rivière, Discussion on the diagnosis of chronic pulmonary tuberculosis in infancy and childhood. Brit. Med. Journ. 12 Sept. 1924.

Rosenbaum, An obscure case of miliary tuberculosis diagnosticated by the X-rays. N. Y. Med. Journ. 17 Juni 1911. (Ref.).

Roth, Ueber einen bemerkenswerten Blutbefund bei einem Fall von subakuter Miliartuberkulose. Zeitschr. f. klin. Med. 1913, Bd. 78, H. 1/2.

Rumpel, In: Ärztl. Ver. Hamburg, 25 Juni 1907. Deutsch. Med. Wochenschr. 1907, p. 2021.

Sales, In: Journ. Am. Med. Ass. 4 Nov. 1922, p. 1642.

Sante, Study of miliary tuberculosis by serial radiologic examinations. Radiology. 1924, p. 467.

Schittenhelm und *Kästle,* Lehrbuch der Röntgendiagnostik. Berlin 1924.

Schlayer und *Otten,* Miliartuberkulose. Verh. d. deutsch. R. gesell. Bd. 4, p. 144.

Schlesinger, Diagnostische und therapeutische Irrtümer und deren Verhütung. Leipzig 1919.

Schnitter, Klinische Beobachtungen über das Verhalten des Blutdrucks während der Lungentuberkulose. Beitr. z. Klin. d. Tuberk. Bd. 23, p. 247.

„ Nachweiss und Bedeutung der Tuberkelbacillen im strömenden Phthisikerblut. Deutsch. Med. Wochenschr. 1909, p. 124.

Scholsz, Die Formen der durch Tuberkelbazillen verursachten Sepsis und Miliartuberkulose. Berl. Klin. Wochenschr. 1918, p. 1146.

Schut, Die Lungentuberkulose im Röntgenbilde. Beitr. z. Klin. d. Tuberk. Bd. 24, p. 155.

Silbergleit, Beiträge zur Entstehung der akuten allgemeinen Miliartuberkulose. Virchow. Arch. f. Path. Anat. u. Physiol. Bd. 179, p. 283.

Simmonds, Ueber Tuberkulose des männlichen Genitalsystems. Beitr. z. Klin. d. Tuberk. Bd. 33, p. 37.

Simon, Beitrag zur Bewertung des X-bildes für die Diagnose der kindlichen Lungentuberkulose. Zeitschr. f. Tuberk. 1924, p. 34.

Sorgo und *Habetin,* Ueber die Veränderungen in den Nebennieren tuberkulöser Meerschweinchen unter dem Einflusse von Tuberkulin. Beitr. z. Klin. d. Tuberk. Bd. 36, p. 152.

Steenhuis, Over de interpretatie van het röntgenologische longbeeld ten behoeve van de diagnose der longtuberculose. Diss. Leiden 1922.

Steinitz und *Rostoski.* In: *Mohr* und *Staehelin,* Handbuch der inneren Medizin. Berlin 1911.

Stivelman and *Hennell,* Chronic pulmonary miliary tuberculosis. Journ. Am. Med. Ass. 1923, p. 536.

Sutherland, Experiences of the refractories industries. Tubercle, 1923, p. 255.

Vogl, Zur Röntgendiagnose der miliaren Lungentuberkulose. Prager med. Wochenschr. 1912, p. 574.

Vos en *Leusden,* Leerboek der Longtuberculose. 1925.

Wack, Ueber Leukozytenbefunde bei Miliartuberkulose und ihre diagnostische Bedeutung. Deutsch. Arch. f. Klin. Med. 1914, p. 596.

Wallgren, In: Journ. of the Med. Soc. of Upsala, 1922. (Ref. in: Tubercle, 1923, p. 183).

Weigert, Neue Mittheilungen über die Pathogenie der acuten allgemeinen Miliartuberculose. Deutsch. med. Wochenschr. 1883, p. 349.

„ Zur Pathogenie der acuten allgemeinen Miliartuberculose. Virchow. Arch. f. Path. Anat. u. Physiol. Bd. 77, p. 269.

„ Ueber Venentubercel und ihre Beziehungen zur tuberculösen Blutinfection. Virchow Arch. f. Path. Anat. u. Physiol. Bd. 88, p. 307.

Weigert, Bemerkungen über die Entstehung der Miliartuberculose. Deutsch. Med. Wochenschr. 1897, p. 761 en p. 781.

Weil, Die Siderosis der Lunge im Röntgenbilde. Fortschr. a. d. Geb. d. R. strahlen. Bd. 24, p. 111.

„ Die Miliarkarzinose der Lunge im Röntgenbilde. Fortschr. a. d. Geb. d. R. strahlen. Bd. 15, p. 420.

Weinberger, Fehldiagnosen bei Lungentuberkulose der Erwachsenen. Wien. Med. Wochenschr. 1924, p. 2333 en p. 2669. Idem 1925, p. 175.

Wells, Metastatic calcification. Arch. of Int. Med. 1915, p. 574.

Wely Van, Genezende miliairtuberculose van de long. Ned. Tijdschr. v. Geneesk, 1925, p. 1113.

Wimberger, Röntgenologie der Brustorgane bei kindlicher Tuberkulose. Monatschr. f. Kinderh. Bd. 29, H. 4/5.

Wimmer, Miliary tuberculosis in boy of 11 years. Semana Med. 14 April 1921. (Ref. in: Journ. Am. Med. Ass. 1921, p. 1865).

Wolff, In: Verh. d. deutsch. R. gesell. Bd. 4.

Wunderlich, Die Heilbarkeit der acuten Miliartuberculose. Arch. d. Heilk. 1860, p. 289.

STELLINGEN

I

Haematogeen ontstane miliairtuberculose der longen wordt soms door het individu overwonnen. In deze gevallen verloopt zij slechts bij uitzondering onder het klinische beeld der acute miliairtuberculose.

II

Het bestaan van een „syphilis à virus nerveux" en een „syphilis à virus dermotrope" zooals o.a. LEVADITI en MARIE zich dat voorstellen, is niet bewezen.

III

Pyknolepsie („die gehäuften kleinen Anfälle" van FRIEDMANN) is geen morbus sui generis.

IV

Onder de factoren, die het ontstaan van eileider-zwangerschap beheerschen, nemen de divertikels van den eileider, die niet op ontsteking doch op ontwikkelingsstoornissen berusten, een zeer belangrijke plaats in.

V

De benaming „endothelioma" wordt in de pathologisch-anatomische nomenclatuur onjuist toegepast.

VI

Bij het functionneele nieronderzoek kan de bepaling van het gehalte aan urinezuur in het bloed de ureumbepaling niet vervangen.

VII

Craniotabes bij een zuigeling beneden vijf maanden zonder andere rachitische verschijnselen is niet voldoende voor de diagnose rachitis.

VIII

Indien na een nephrectomie wegens tuberculose een pijnlijke blaasontsteking overblijft, die met de gewone behandelingsmethoden niet geneest, verdient ureterostomie door inplanting van den ureter van de overgebleven nier in de fossa iliaca de voorkeur boven andere methoden ter permanente afleiding van de urine.